

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①① N° de publication :
(à utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 586 683

②① N° d'enregistrement national : 85 12882

⑤① Int Cl^a : C 07 D 487/04, 207/08; A 61 K 31/55 (C 07 D 487/04, 407:09, 243:00).

①② **DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

A1

②② Date de dépôt : 29 août 1985.

③③ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 10 du 6 mars 1987.

⑥① Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS). — FR.

⑦② Inventeur(s) : Nicole Langlois et Ratremaniana Zoa
driamialisoa.

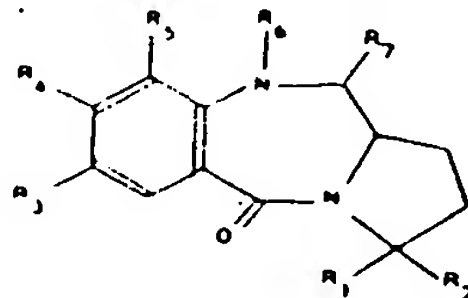
⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Cabinet Regimbeau, Corre, Mar
Schimpf, Warcoin, Ahner.

⑤④ Nouveaux dérivés de néothramycine, leur procédé de préparation et leur application en tant que médicament

⑤⑦ La présente invention concerne de nouveaux dérivés de néothramycine, leur procédé de préparation et leur application en tant que médicaments.

Les composés de la présente invention répondent à la formule générale 1 :



dans laquelle :

R₁ et R₂ représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alcoyloxy, alcanoyloxy, ou bien

R₁ et R₂ forment ensemble un radical carbonyle;

R₃, R₄ et R₅ représentent chacun indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxyle, alcoyloxyde ou alcanoyloxy, ou bien forment deux à deux un radical méthylène-dioxy;

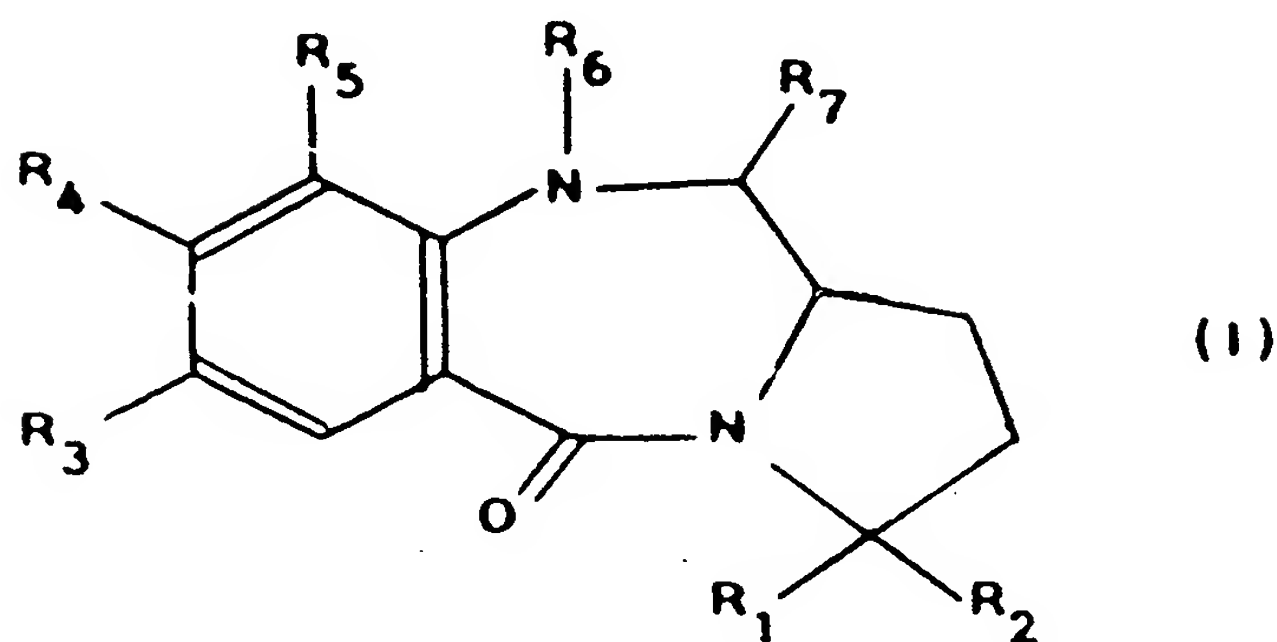
R₆ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou alcanoyl;

R₇ représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alcoyloxy, alcanoyloxy, mercapto, alcoylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfonate (—SO₃H) ou sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, ou bien

R₆ et R₇ forment ensemble une double liaison Δ.

REVENDICATIONS

1) Les composés répondant à la formule générale I



dans laquelle :

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alcoyloxyle, alcanoyloxyle, ou bien

R_1 et R_2 forment ensemble un radical carbonyle ;

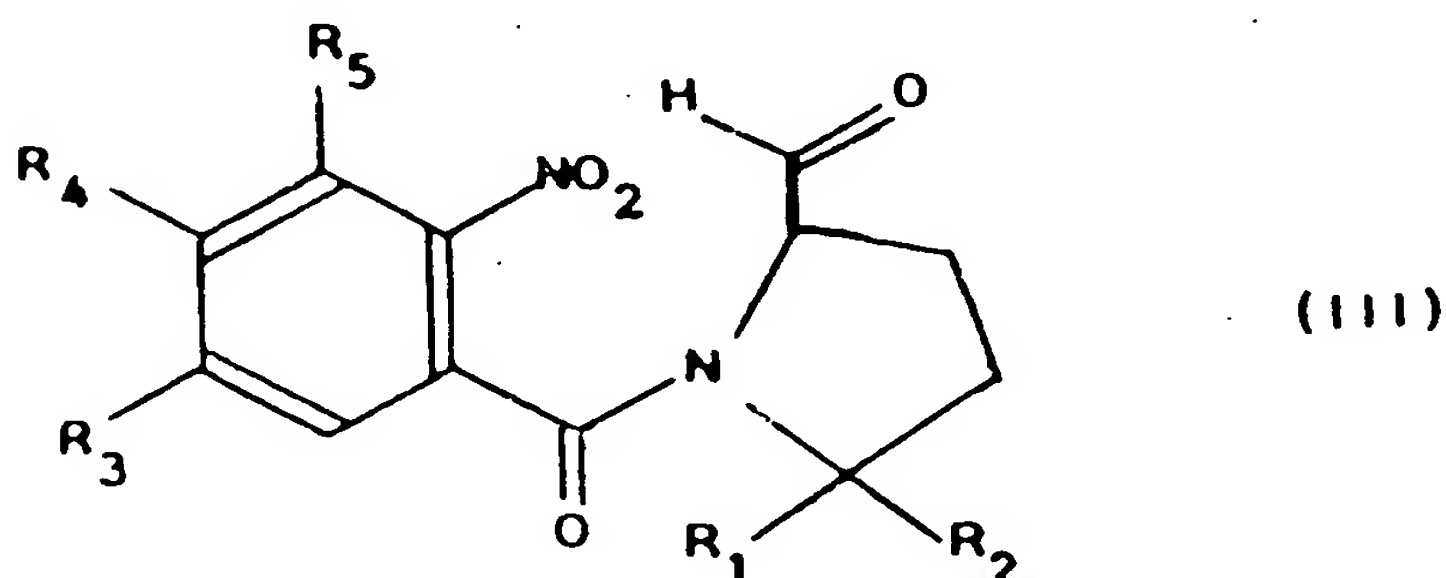
R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxyle, alcoyloxyle ou alcanoyloxyle, ou bien forment deux à deux un radical méthylène-dioxyle ;

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou alcanoyle ;

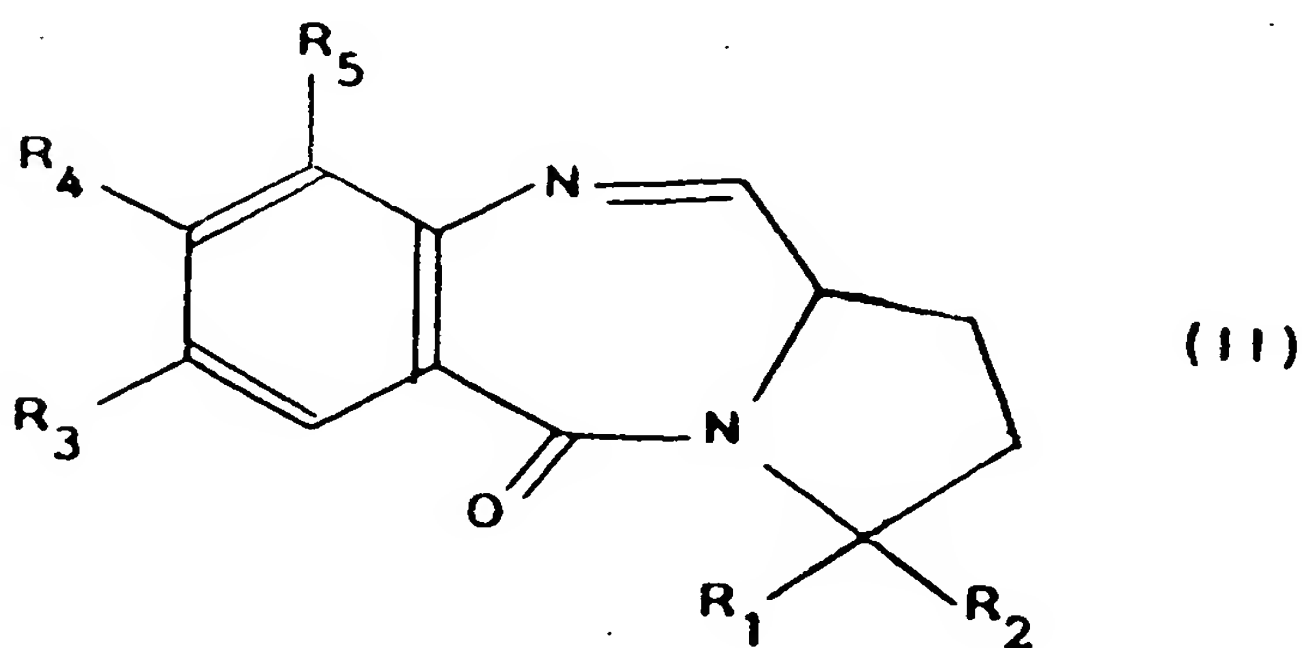
R_7 représente un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxyle, alcoyloxyle, alcanoyloxyle, mercapto, alcoylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo($-SO_3H$) ou sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, ou bien

R_6 et R_7 forment ensemble une double liaison Δ .

2) Procédé de préparation de composés de formule générale I selon la revendication 1, caractérisé par la réduction, de préférence par de l'hydrogène en présence de nickel ou de palladium, de N-orthonitrobenzoyl carboxaldéhyde-5 pyrrolidines substituées de formule générale III



dans laquelle les radicaux R_1 à R_5 ont les significations données à la revendication 1 à propos de la formule générale I, et en ce que, le cas échéant, le dérivé de formule générale II ainsi obtenu



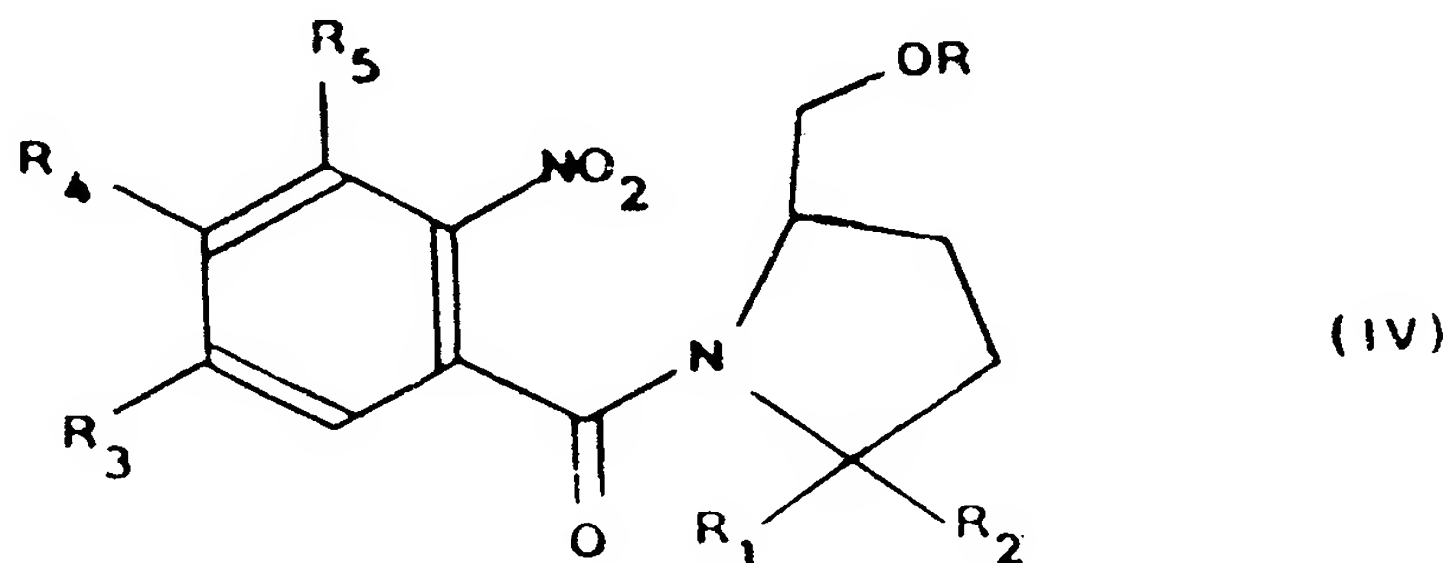
est mis à réagir avec un réactif nucléophile approprié pour obtenir un composé de formule générale I dans laquelle :

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou alcanoyle ;

R_7 représente un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxyle, alcoyloxy, alcanoyloxy, mercapto, alcoylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo($-SO_3H$) ou sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux.

3) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le réactif nucléophile est le bisulfite de sodium.

4) Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les N-orthonitrobenzoyl carboxaldéhyde-5 pyrrolidines substituées de formule générale III sont obtenues par oxydation de composés de formule générale IV



dans laquelle :

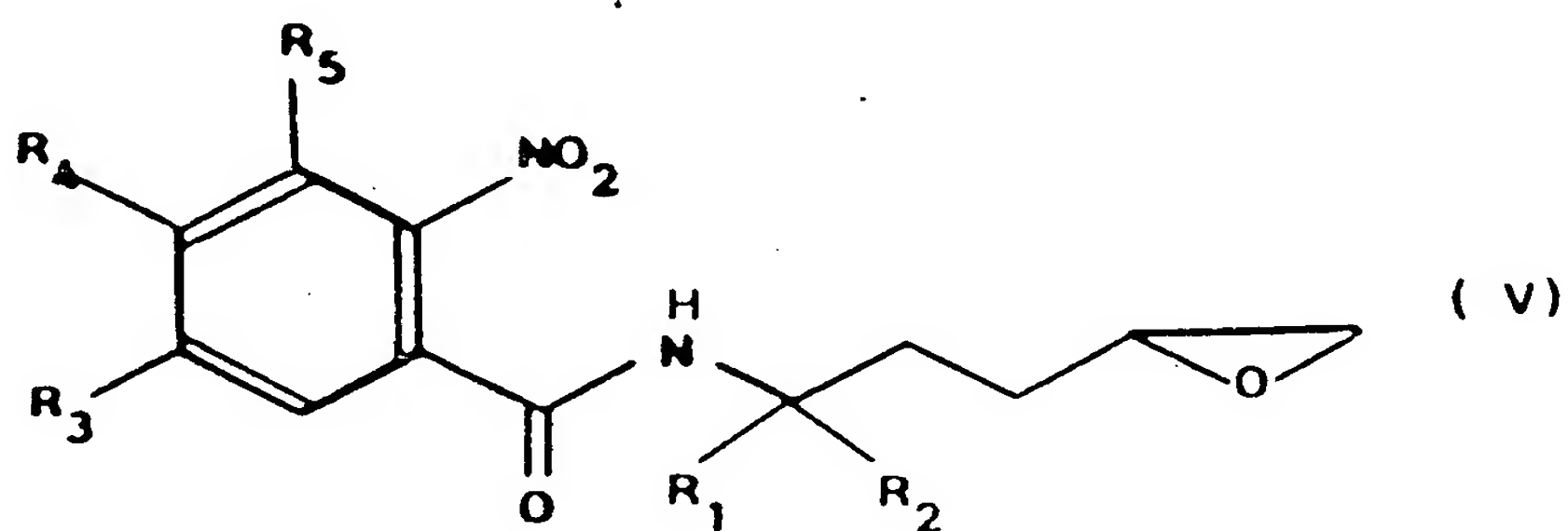
R_1 à R_5 ont les significations données à la revendication 1, à propos de la formule générale I, et

R représente un atome d'hydrogène.

5) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'oxydation est effectuée par le diméthylsulfoxyde en présence de triéthylamine et de complexe SO_3 -pyridine.

6) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que les composés de formule générale IV dans laquelle
 $R = \text{hydrogène}$, et
 R_1 à R_5 ont les significations données à la revendication 1,

sont préparés par ouverture intramoléculaire, à l'aide d'un acide ou d'une base, des époxydes de formule générale V :

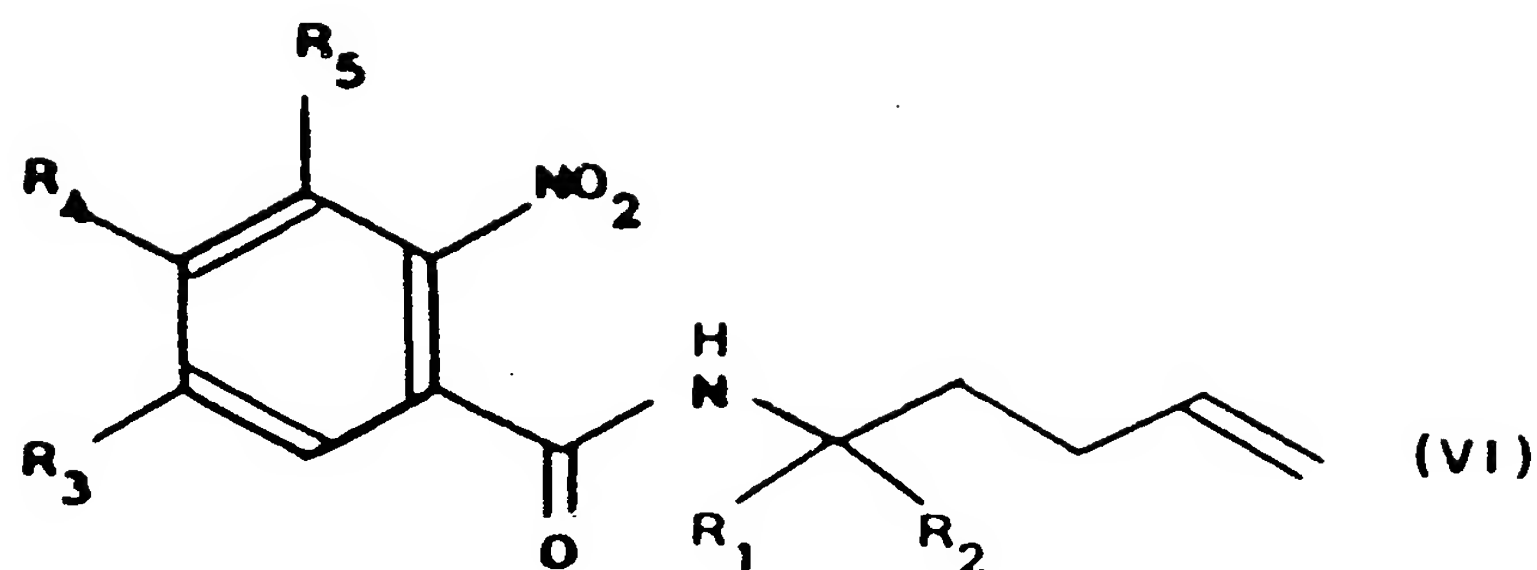


dans laquelle :

R_1 à R_5 ont les significations données à la revendication 1.

7) Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'ouverture intramoléculaire des époxydes de formule générale V est obtenue à l'aide d'un hydrure alcalin, en particulier l'hydrure de sodium, dans un solvant anhydre.

8) Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que les époxydes de formule générale V sont obtenus par réaction d'un peracide et d'un composé de formule générale VI :

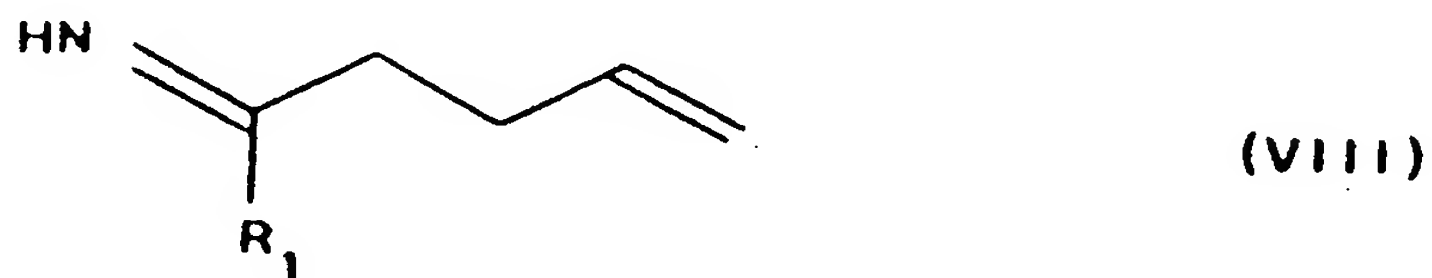


dans laquelle :

R_1 à R_5 ont les significations données à la revendication 1.

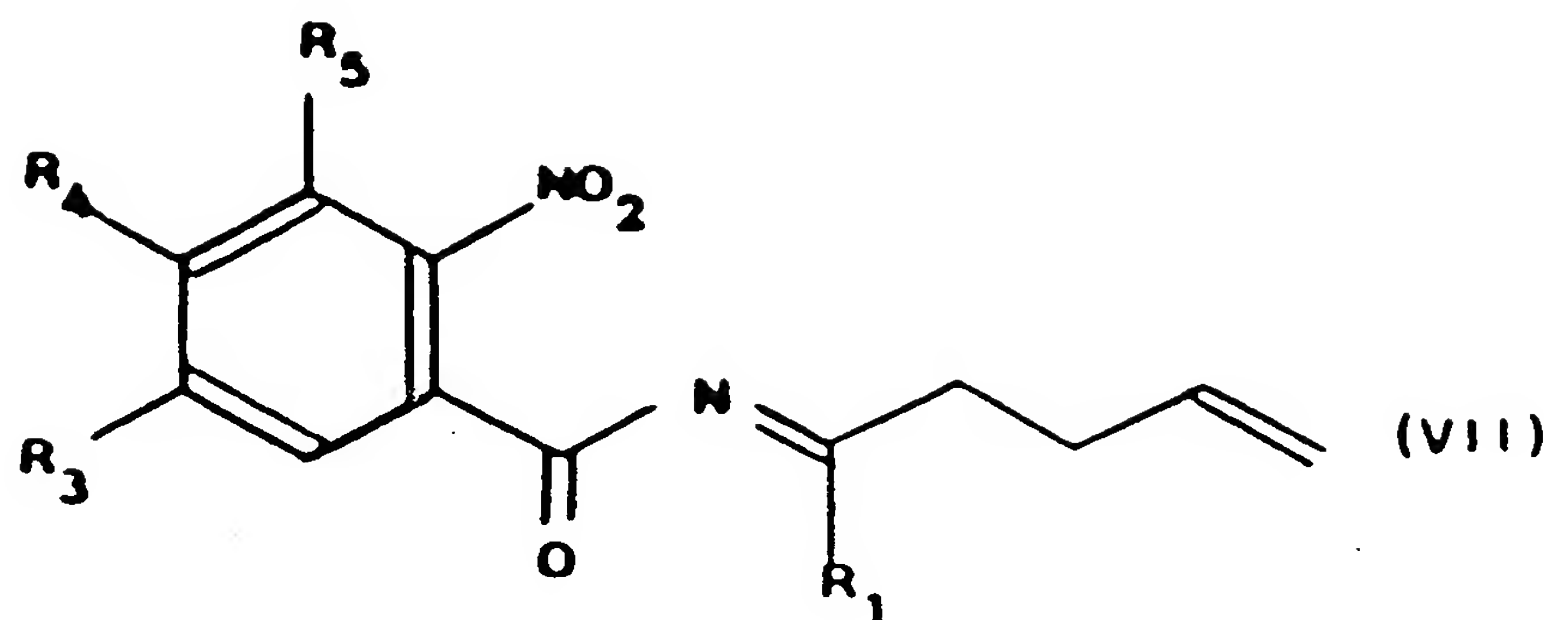
9) Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'époxydation est obtenue à l'aide d'acide m-chloropero-benzoïque, en particulier dans un solvant chloré tel que le dichloro 1,2 éthane ou le chlorure de méthylène.

10) Procédé selon la revendication 8 ou 9, caractérisé en ce que les composés de formule générale VI sont obtenus par réaction dans un solvant anhydre des composés de formule générale VIII



dans laquelle :

R_1 à la signification donnée à la revendication 1, avec un anhydride ou un chlorure d'acide o-nitrobenzoïque éventuellement substitué, et en ce que les dérivés ainsi formés répondant à la formule générale VII :



dans laquelle :

R_1 et R_3 à R_5 ont les significations données à la revendication 1,

sont réduits au moyen d'un borohydrure alcalin, tel que le borohydrure de sodium.

11) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que les composés de formule générale IV dans laquelle :

R = hydrogène

R_1 = H ou OH

R_2 = OH ou H

R_3 à R_5 sont définis selon la revendication 1, sont obtenus par élimination du groupe protecteur de la fonction alcool primaire de composés de formule générale IV dans laquelle :

R = groupe protecteur

R_1 = H ou OH

R_2 = OH ou H

R_3 à R_5 sont définis selon la revendication 1, ladite élimination étant obtenue par hydrolyse, de préférence en milieu acide.

12) Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que les composés de formule générale IV dans laquelle :

R = Hydrogène

R₁ = H ou alcoyloxyle

R₂ = alcoyloxyle ou H

R₃ à R₅ sont définis selon la revendication 1, sont obtenus par hydrolyse acide, en présence d'un alcool aliphatique, de composés de formule générale IV dans laquelle :

R = groupe protecteur

R₁ = H ou OH

R₂ = OH ou H

R₃ à R₅ sont définis selon la revendication 1.

13) Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que les composés de formule générale IV dans laquelle :

R = groupe protecteur

R₁ = H ou OH

R₂ = OH ou H

R₃ à R₅ sont définis selon la revendication 1, sont obtenus par réaction d'un agent réducteur sur les composés de formule IV dans laquelle :

R = groupe protecteur

R₁ et R₂ forment ensemble un groupe carbonyle

R₃ à R₅ sont définis selon la revendication 1.

14) Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que l'agent réducteur est un borohydrure ou un aluminohydrure, en particulier l'hydrure de diisobutylaluminium, utilisé à basse température de préférence à environ -70°C.

15) Procédé selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce que les composés de formule générale IV dans laquelle :

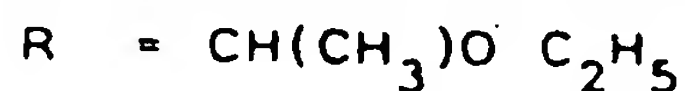
R = groupe protecteur

R₁ et R₂ forment ensemble un groupe carbonyle

R₃ à R₅ sont définis selon la revendication 1, sont obtenus par traitement d'une alcoxyméthyl-5 pyrrolidinone-2 ou d'une alcanoyloxyméthyl-5 pyrrolidinone-2 par une base

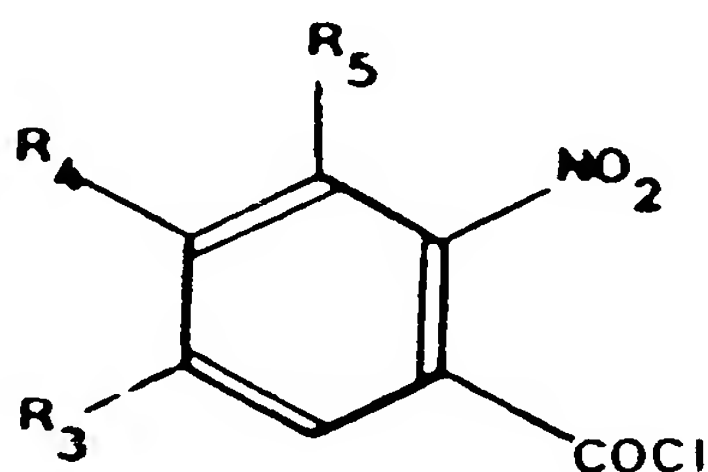
dans un solvant anhydre pour former l'anion correspondant qui est ensuite acylé au moyen d'un anhydride ou d'un chlorure d'acide o-nitrobenzoïque éventuellement substitué.

16) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que les composés de formule générale IV dans laquelle :



R_1 et R_2 forment ensemble un groupe carbonyle

R_3 et R_5 sont définis selon la revendication 1, sont obtenus par traitement de l'anion de l'(éthoxyéthoxyméthyl)-5 pyrrolidinone-2, formé au moyen d'une base telle que l'hydrure de sodium en présence d'iodure de potassium dans un solvant anhydre tel que le THF ou le DMF, à l'aide d'un chlorure d'o-nitrobenzoyle de formule générale IX



(IX)

dans laquelle :

R_3 à R_5 sont définis selon la revendication 1, à une température comprise entre $-10^\circ C$ et $+50^\circ C$.

17) A titre de médicaments nouveaux, notamment à activité antibiotique et antitumorale, les composés de formule générale I selon la revendication 1.

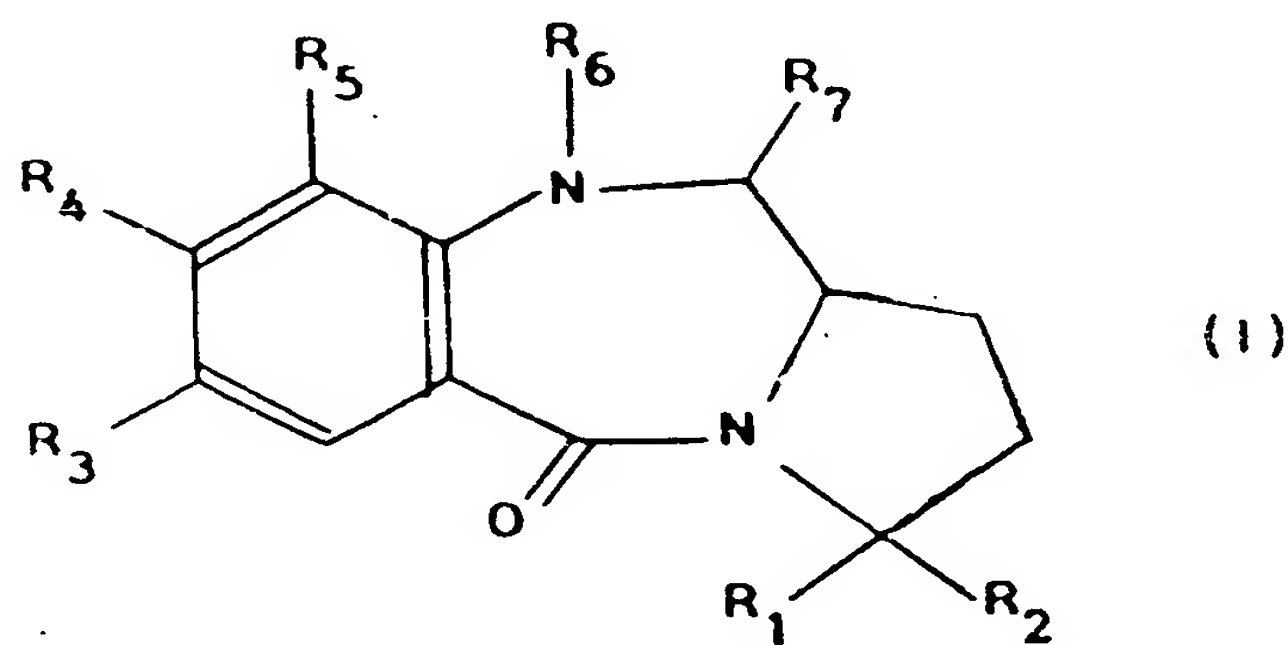
18) A titre d'intermédiaires de synthèse nécessaires à la mise en oeuvre du procédé selon l'une des revendications 2 à 16, les composés de formule générale III et IV où R_1 à R_5 ont les significations données à la revendication 1, à propos de la formule générale I, et R représente un atome d'hydrogène.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de néothramycine, leur procédé de préparation ainsi que leur application en tant que médicaments.

La famille des pyrrolo-benzodiazépines (1,4) est généralement connue comme étant dotée de propriétés antibiotiques et antitumorales, mais également souvent d'une toxicité élevée. Très peu de ces dérivés, présentant en position 3 une substitution caractéristique des néothramycines moins toxiques, ont pu être préparés par synthèse.

Il est donc apparu intéressant de pouvoir synthétiser un plus grand nombre de représentants de ce groupe de composés, et en particulier des dérivés diversement substitués, dotés d'une activité analogue mais présentant une toxicité notablement plus faible.

La présente invention concerne donc les composés répondant à la formule générale I :



dans laquelle :

R_1 et R_2 représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un atome d'hydrogène ou un radical hydroxyle, alcoyloxy, alcanoyloxy, ou bien

R_1 et R_2 forment ensemble un radical carbonyle ;

R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun indépendamment les uns des autres, un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un radical hydroxyle, alcoyloxy ou alcanoyloxy, ou bien forment deux à deux un radical méthylène-dioxy ;

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou alcanoyle ;

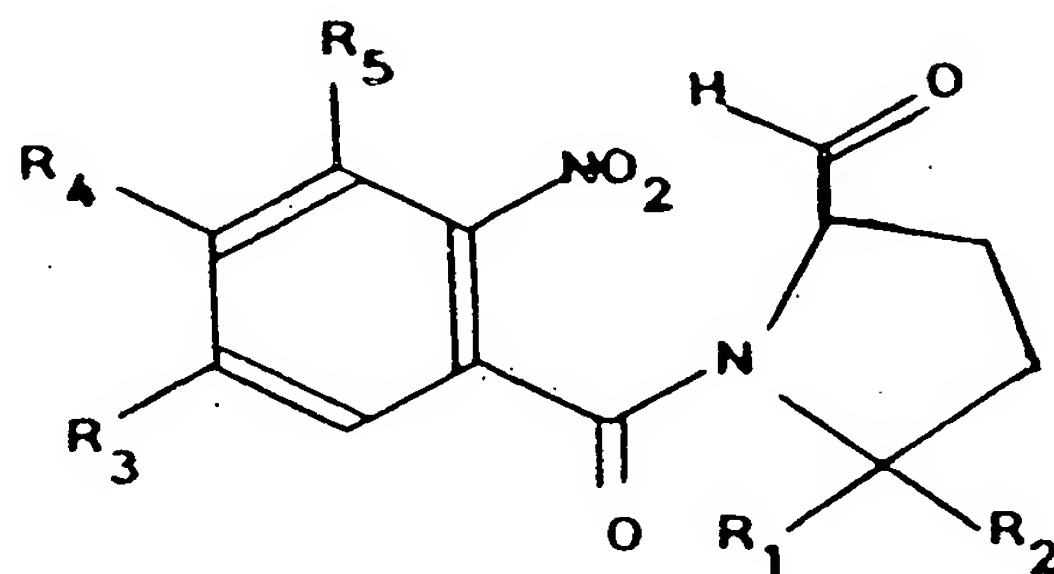
R_7 représente un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxyle, alcoyloxy, alcanoyloxy, mercapto, alcoylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo($=SO_3H$) ou sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux, ou bien

R_6 et R_7 forment ensemble une double liaison Δ .

La présente invention s'étend également à l'application en tant que médicaments des composés de formule générale I ci-dessus.

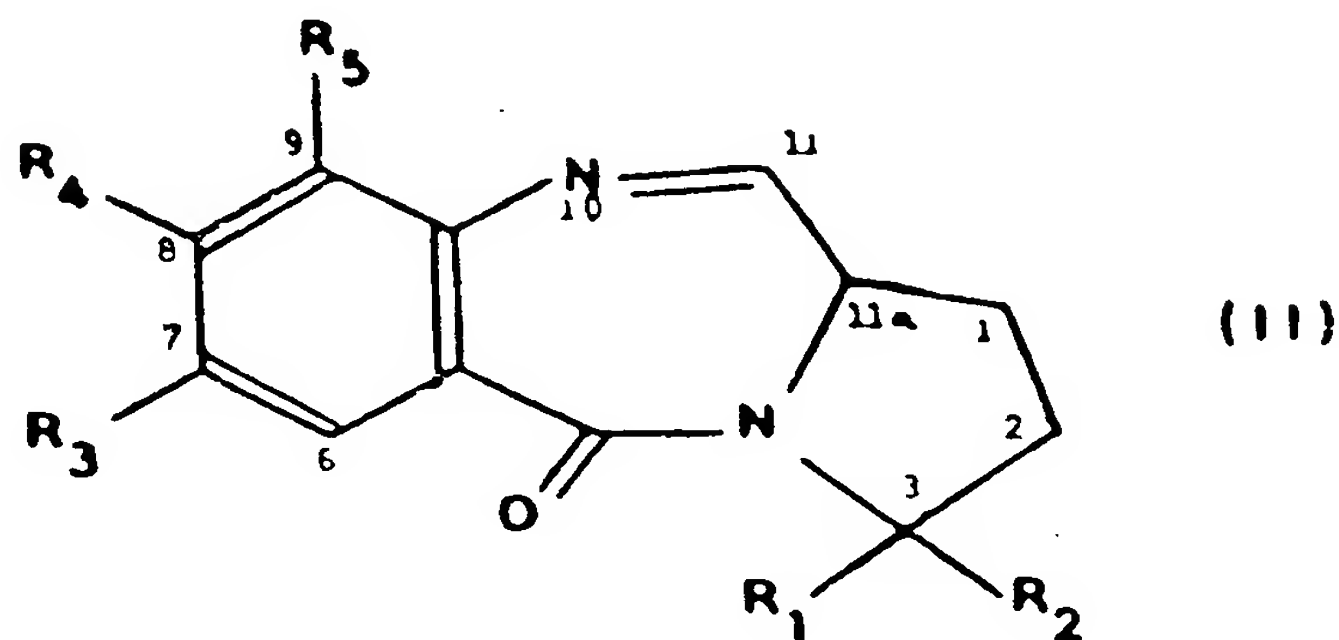
L'invention concerne enfin un nouveau procédé de synthèse des dérivés de formule générale I.

Conformément à l'invention, les composés de formule générale I sont synthétisés par réduction, de préférence par de l'hydrogène en présence de nickel ou de palladium, de N-orthonitrobenzoyl carboxaldéhyde-5 pyrrolidines substituées de formule générale III



(III)

dans laquelle les radicaux R_1 à R_5 ont les significations données à propos de la formule générale I, et, le cas échéant, le dérivé de formule générale II ainsi obtenu



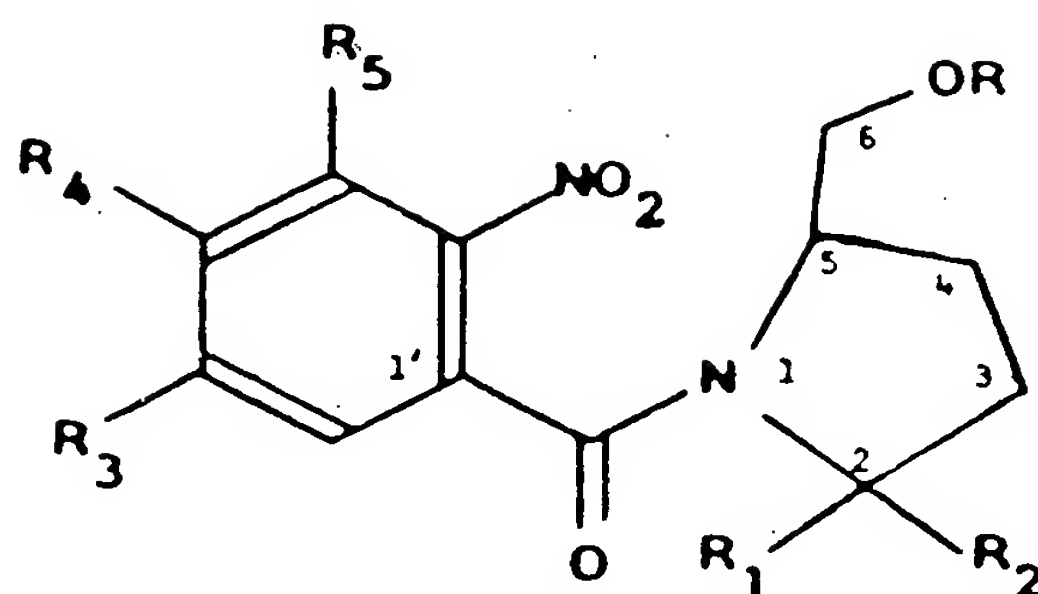
est mis à réagir avec un réactif nucléophile approprié pour obtenir un composé de formule générale I dans laquelle :

R_6 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou alcanoyle ;

R_7 représente un atome d'hydrogène, ou un radical hydroxyle, alcoyloxyle, alcanoyloxyle, mercapto, alcoylthio, cyano, amino, phosphonate, sulfo($-SO_3H$) ou sulfonate de métal alcalin ou alcalino-terreux.

Le réactif nucléophile additionné sur la double liaison 10-11 peut par exemple être constitué par du bisulfite de sodium.

Les N-orthonitrobenzoyl carboxaldéhyde-5 pyrrolidines substituées de formule générale III sont obtenues conformément à l'invention par oxydation de composés de formule générale IV



(IV)

dans laquelle :

R_1 à R_5 ont les significations données à propos de la formule générale I, et
 R représente un atome d'hydrogène.

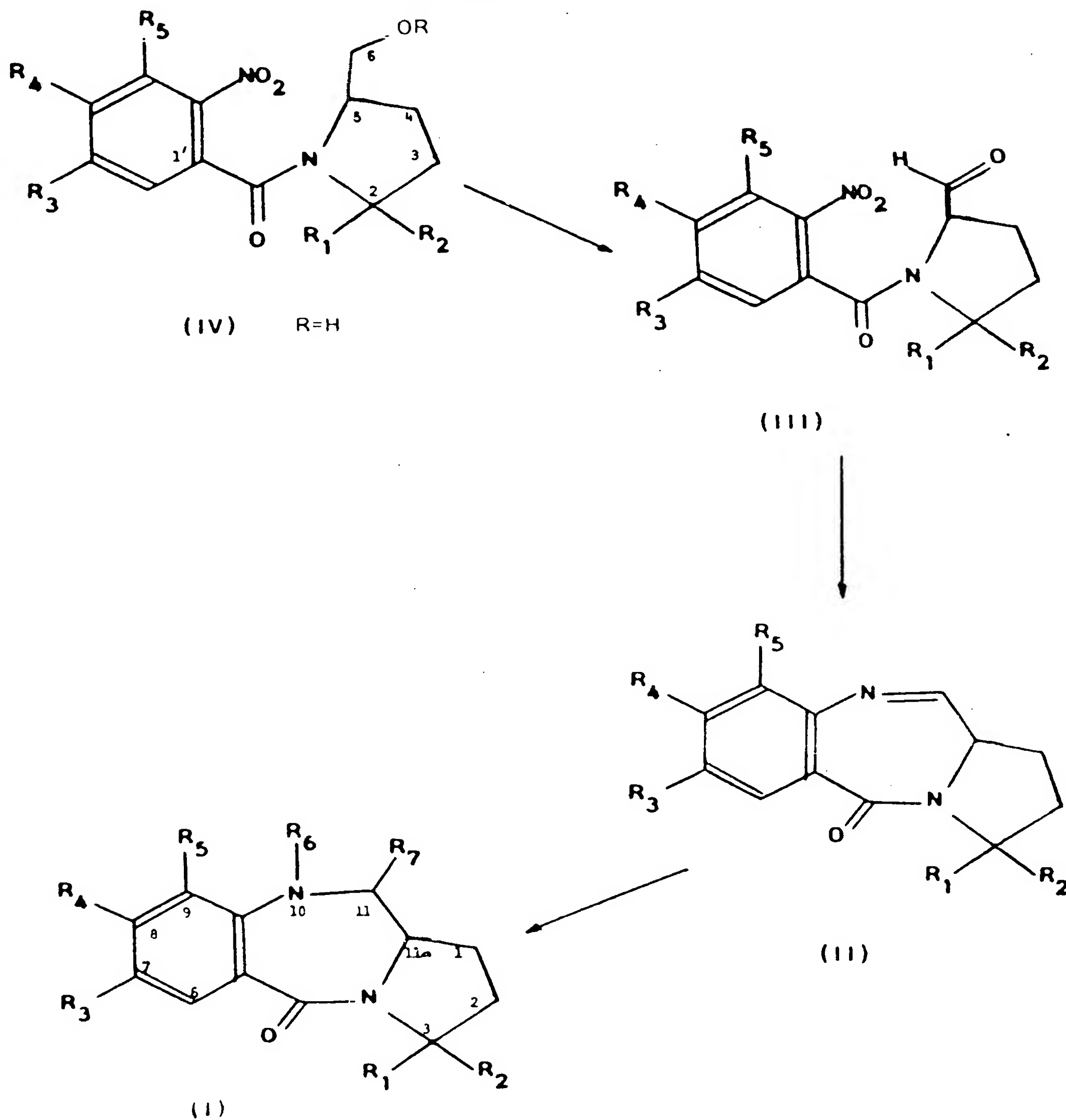
Une telle oxydation est par exemple effectuée de façon avantageuse par le diméthylsulfoxyde en présence de triéthylamine et de complexe SO_3 -pyridine.

La préparation des composés de formule générale I, à partir des intermédiaires de synthèse de formule générale IV dans laquelle

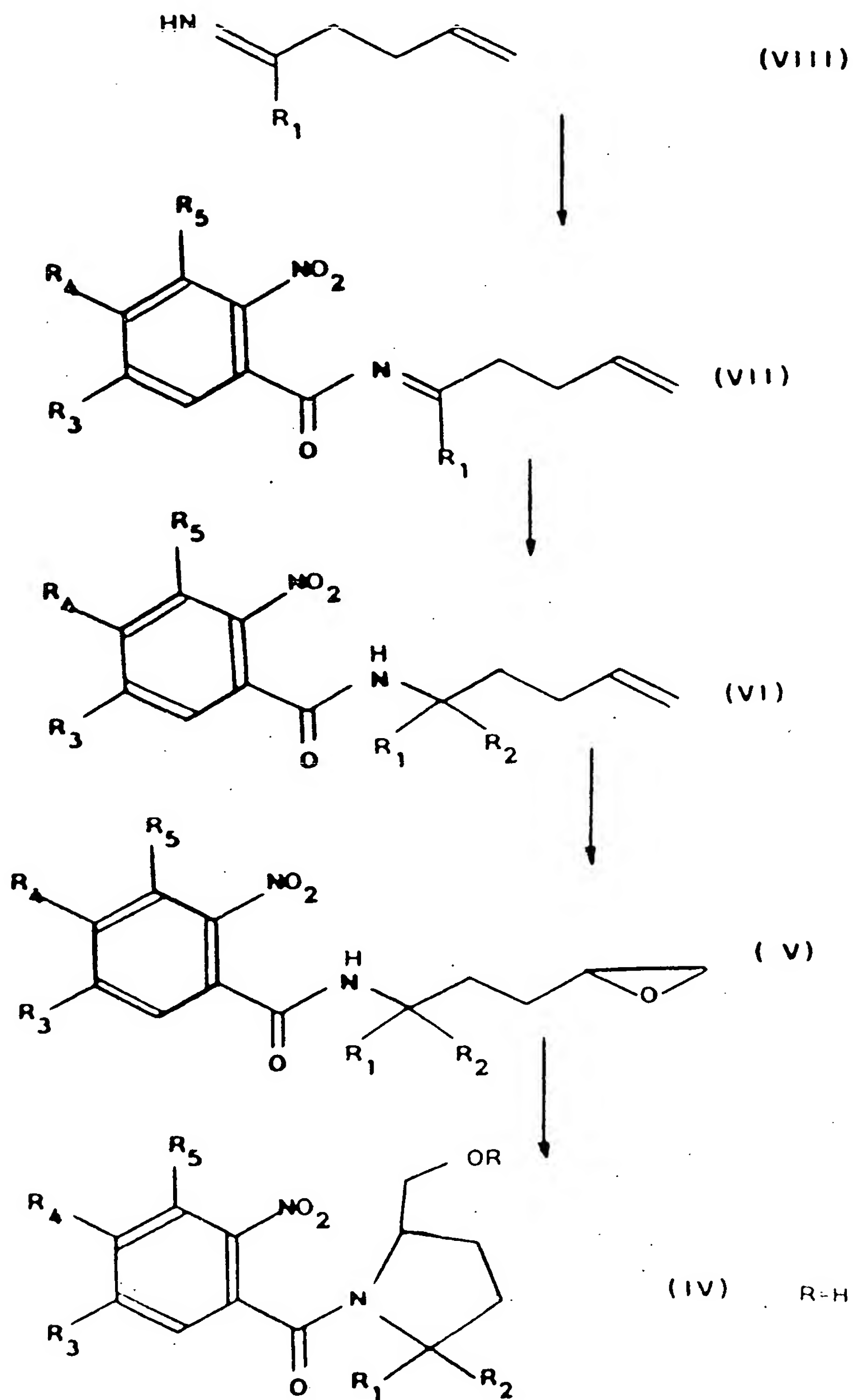
$R = \text{hydrogène},$

correspond au schéma réactionnel suivant :

SCHEMA REACTIONNEL



Ces intermédiaires de synthèse de formule générale IV peuvent être préparés conformément à l'une des deux variantes A et B ci-après :

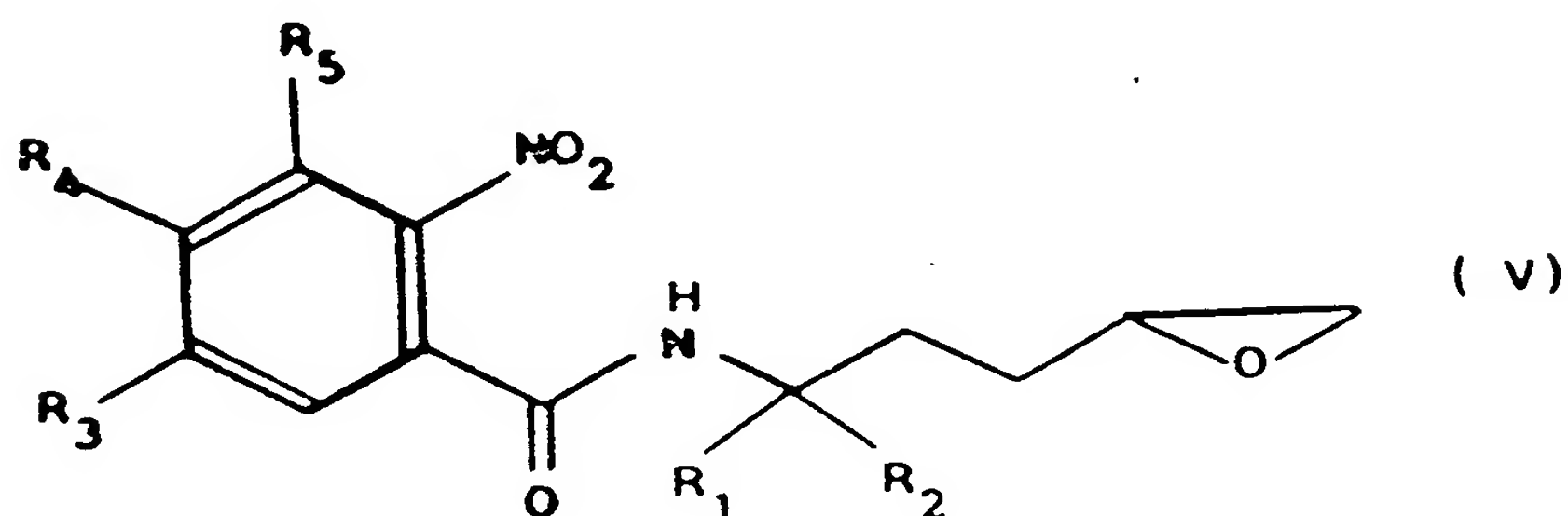
SCHEMA REACTIONNEL (VARIANTE A)

Les composés de formule générale IV dans laquelle

R = hydrogène, et

R₁ à R₅ ont les significations données à propos de la formule générale I,

sont préparés par ouverture intramoléculaire, à l'aide d'un acide ou d'une base, des époxydes de formule générale V :

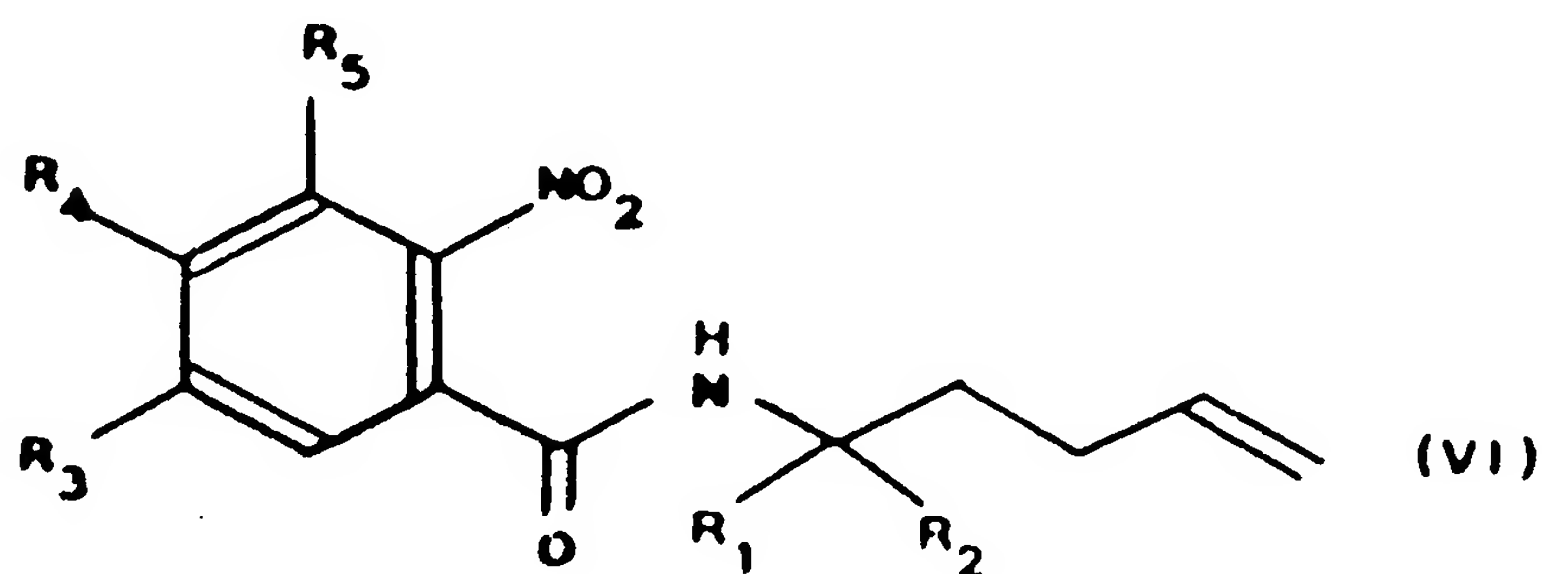


dans laquelle :

R₁ à R₅ ont les significations données à la formule générale I.

L'ouverture intramoléculaire des époxydes de formule générale V est obtenue, de préférence, à l'aide d'un hydrure alcalin, en particulier l'hydrure de sodium, dans un solvant anhydre.

Les époxydes de formule générale V sont eux-mêmes obtenus par réaction d'un peracide et d'un composé de formule générale VI :

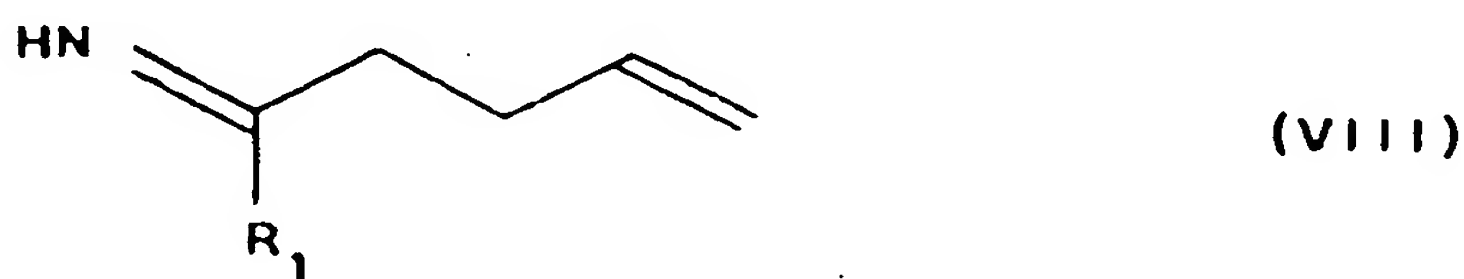


dans laquelle :

R_1 à R_5 ont les significations données à la formule générale I.

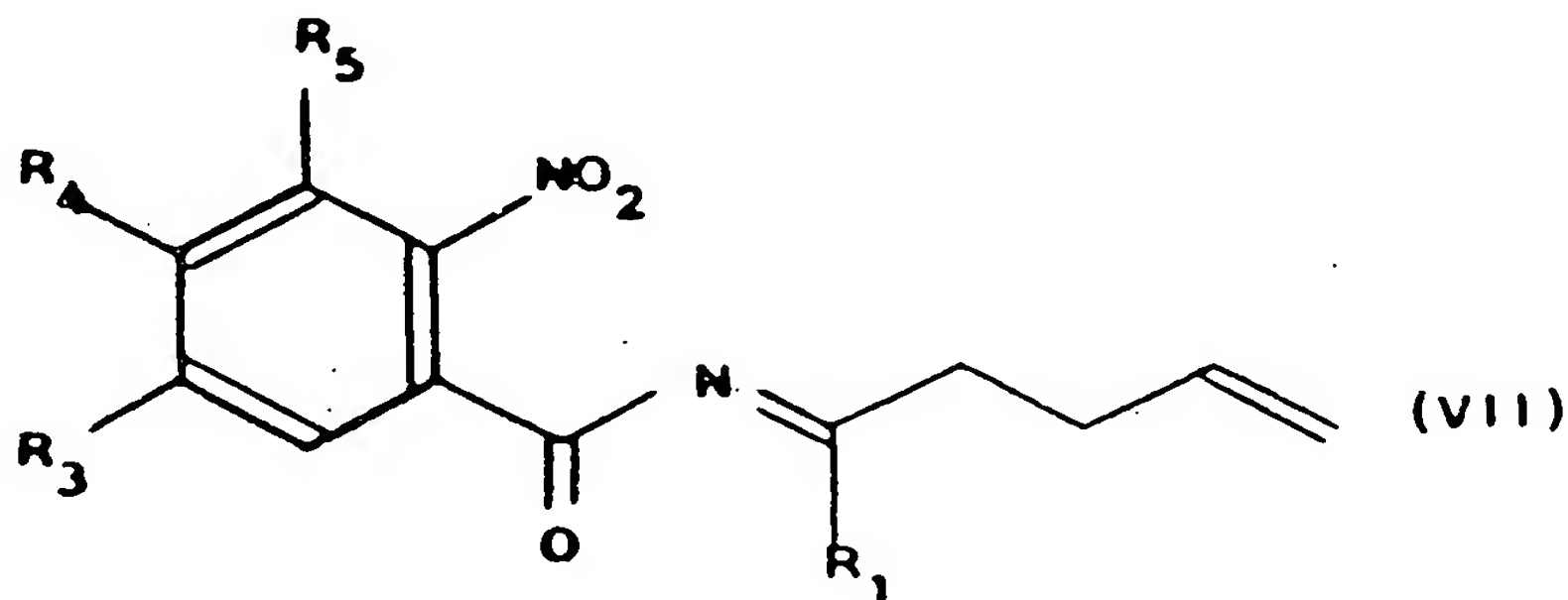
De façon avantageuse, cette réaction d'époxydation est obtenue à l'aide d'acide m-chloroperbenzoïque, en particulier dans un solvant chloré tel que le dichloro-1,2 éthane ou le chlorure de méthylène.

Enfin, les composés de formule générale VI précitée sont obtenus par réaction dans un solvant anhydre des composés de formule générale VIII :



dans laquelle :

R_1 à la signification donnée à la formule générale I, avec un anhydride ou un chlorure d'acide o-nitrobenzoïque éventuellement substitué, et les dérivés ainsi formés répondant à la formule générale VII :

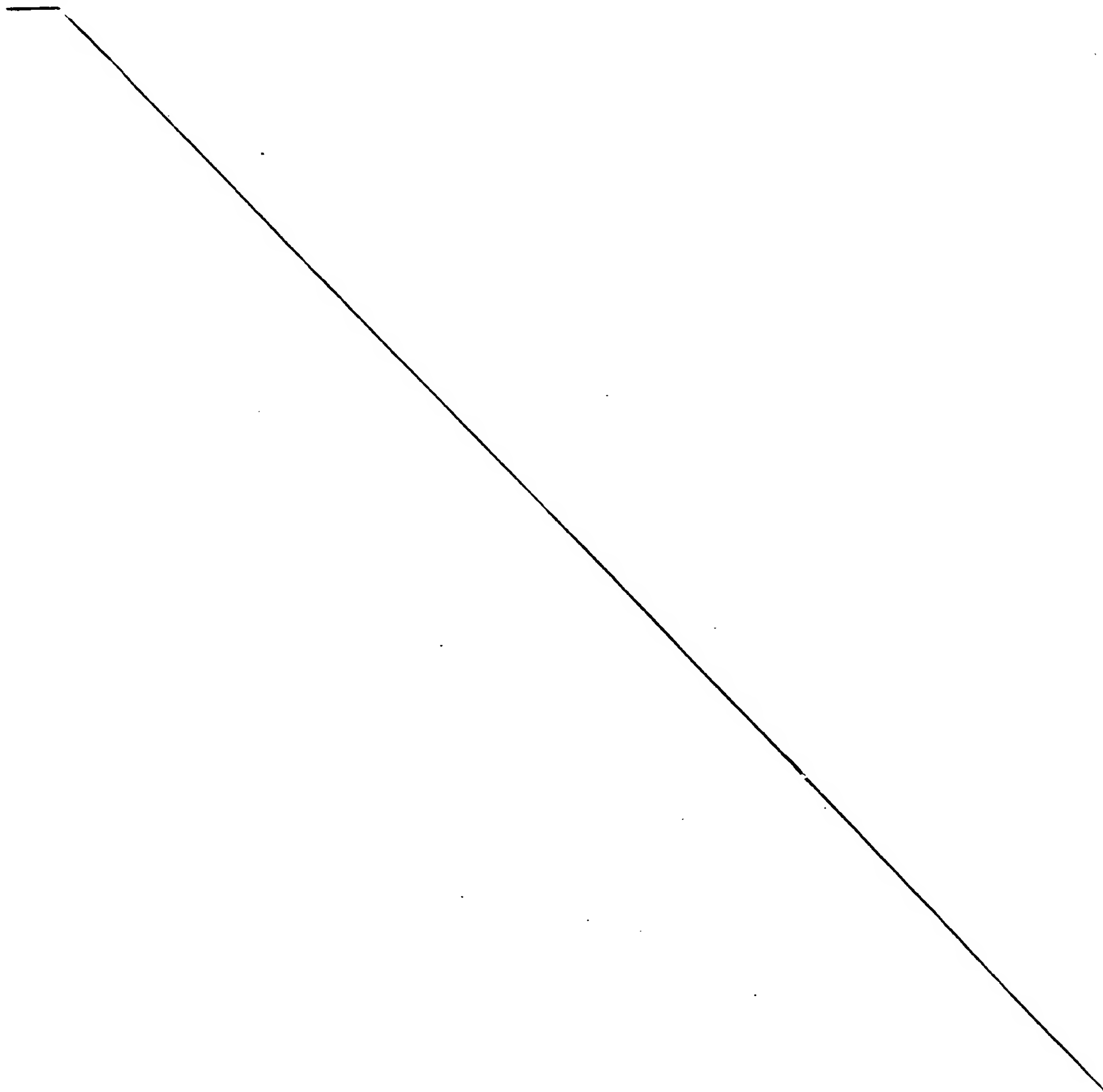


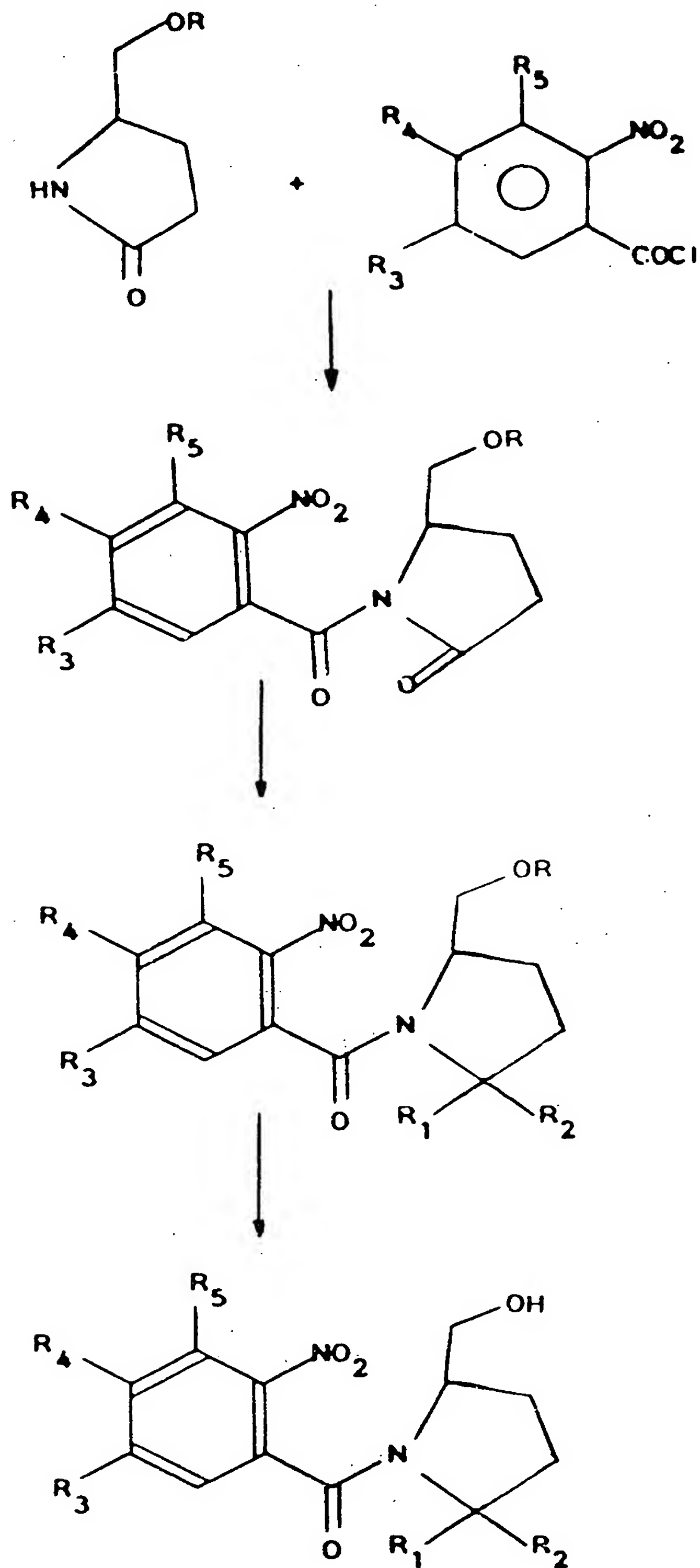
dans laquelle :

R_1 et R_3 à R_5 ont les significations données à la formule générale I,

sont réduits au moyen d'un borohydrure alcalin, tel que le borohydrure de sodium.

Les Intermédiaires de synthèse de formule générale IV peuvent également être préparés conformément au schéma réactionnel B ci-après :



SCHEMA REACTIONNEL (VARIANTE B)

(IV)

Ces Intermédiaires de synthèse de formule générale IV dans laquelle :

R = hydrogène
R₁ = H ou OH
R₂ = OH ou H
R₃ à R₅ tels que définis à propos de la formule I,
sont obtenus par élimination du groupe protecteur de la
fonction alcool primaire de composés de formule générale
IV dans laquelle :

R = groupe protecteur
R₁ = H ou OH
R₂ = OH ou H
R₃ à R₅ tels que définis à propos de la formule I,
ladite élimination étant obtenue par hydrolyse, de préférence
en milieu acide.

En outre, les intermédiaires de synthèse de formule
générale IV dans laquelle :

R = Hydrogène
R₁ = H ou alcoyloxyle
R₂ = alcoyloxyle ou H
R₃ à R₅ tels que définis à propos de la formule I,
sont obtenus par hydrolyse acide, en présence d'un alcool
aliphatique, de composés de formule générale IV dans laquelle :

R = groupe protecteur
R₁ = H ou OH
R₂ = OH ou H
R₃ à R₅ tels que définis à propos de la formule I.
En outre, les composés de formule générale IV
dans laquelle :

R = groupe protecteur
R₁ = H ou OH
R₂ = OH ou H
R₃ à R₅ tels que définis à propos de la formule I,

sont obtenus par réaction d'un agent réducteur sur les composés de formule IV dans laquelle :

R = groupe protecteur

R₁ et R₂ forment ensemble un groupe carbonyle

R₃ à R₅ tels que définis à propos de la formule I.

Un tel agent réducteur peut être avantageusement choisi parmi les borohydrures ou aluminohydrures, en particulier l'hydruure de diisobutylaluminium, utilisé à basse température de préférence à environ -70°C.

Les composés de formule générale IV dans laquelle :

R = groupe protecteur

R₁ et R₂ forment ensemble un groupe carbonyle

R₃ à R₅ tels que définis à propos de la formule I,

sont obtenus par traitement d'une alcoxyméthyl-5 pyrrolidinone-2 ou d'une alcanoyloxyméthyl-5 pyrrolidinone-2 par une base dans un solvant anhydre pour former l'anion correspondant qui est ensuite acylé au moyen d'un anhydride ou d'un chlorure d'acide o-nitrobenzoïque éventuellement substitué.

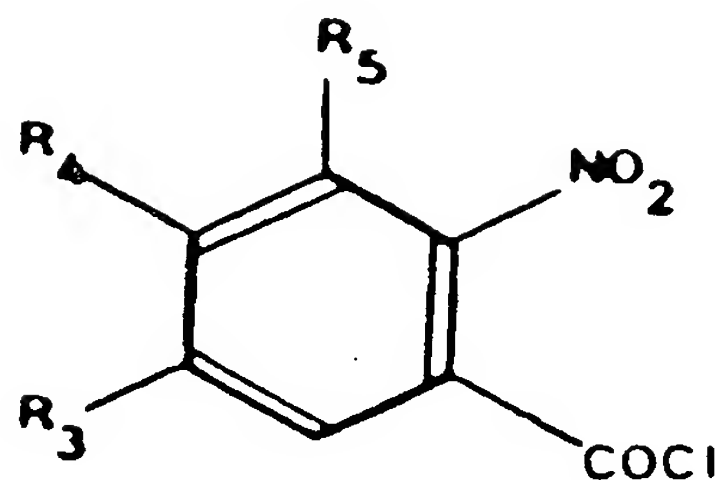
Enfin, les composés de formule générale IV dans laquelle :

R = CH(CH₃)O C₂H₅

R₁ et R₂ forment ensemble un groupe carbonyle

R₃ et R₅ tels que définis à propos de la formule I,

sont obtenus par traitement de l'anion de l'(éthoxy éthoxyméthyl)-5 pyrrolidinone-2, formé au moyen d'une base telle que l'hydruure de sodium en présence d'iodure de potassium dans un solvant anhydre tel que le THF ou le DMF, à l'aide d'un chlorure d'o-nitrobenzoyl de formule générale IX



(IX)

dans laquelle :

R₃ à R₅ sont tels que définis à propos de la formule générale I à une température comprise entre -10°C et +50°C.

L'invention sera décrite ci-après plus en détail à l'aide de quelques exemples non limitatifs illustrant la synthèse de différents dérivés de néothramycines de formule générale I.

Exemples 1 et 2 :

Préparation des composés (±) I (R₁=OCH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₆ + R₇ = Δ) et (±) I (R₁=R₃=R₄=R₅=H, R₂=OCH₃, R₆ + R₇ = Δ).

i) Préparation des composés IV (R=R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₁=OCH₃) et IV (R=R₁=R₃=R₄=R₅=H, R₂=OCH₃) = (±) N-o-nitrobenzoyl méthoxy-2 hydroxyméthyl-5 pyrrolidines selon la variante de procédé A.

a) Préparation de la N-(méthoxy-1 pentène-4)o-nitrobenzamide VI (R₁=OCH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H) à partir du cyano-1 butène-3 :

Dans une solution de cyano-1 butène-3 (4,0g 49,4 mmoles) dans le méthanol anhydre (2ml, 49,4 mmoles) refroidie à 0°C, on fait buller du gaz chlorhydrique sec

(2,4g, 65,7 mmoles). Le milieu réactionnel est conservé à 0° pendant environ 70 heures. Les cristaux formés sont lavés par de l'éther anhydre, refroidis à -50°C et filtrés rapidement, puis rincés par de l'éther anhydre. Le chlorhydrate d'imidate de méthyle VIII ($R_1=OCH_3$) (5,54g, 75%) :

RMN¹H (400 MHz, $CDCl_3$, $\delta=0$ ppm: TMS, J Hz): 5,62 (Tdd, 1H, $J_{4,5trans}=18$ $J_{4,5cis}=11$ et $J_{3,4}=7$, C_4-H) ; 4,95 (d, 1H, $J=18$, C_5-H) ; 4,91 (d, 1H, $J=11$, C_5-H) ; 4,12 (s, 3H, OCH_3) ; 2,72 (t, 2H, C_2-H) ; 2,32 (dd, 2H, C_3-H).

RMN¹³C : 179,5 (C_1), 134,2 (C_4) ; 117,2 (C_5) ; 60,5 (OCH_3) ; 32,1 et 29,3 (C_2 et C_3).

A une solution de ce chlorhydrate d'imidate VIII (4,8g, 32,1 mmoles) dans le chlorure de méthylène anhydre (60 ml), on ajoute sous agitation de la triéthylamine (12 ml, 86 mmoles) et on maintient l'agitation à température ordinaire pendant 20 minutes. Une solution de chlorure d'o-nitrobenzoyle (7,44g, 40 mmoles) dans le chlorure de méthylène anhydre (30 ml) est ensuite ajoutée goutte à goutte. Le mélange est agité pendant 1 h 15 avant l'évaporation du solvant sous pression réduite. Le résidu, en solution dans le méthanol anhydre (140 ml), est réduit par addition de borohydrure de sodium (4,06g, 107 mmoles) en plusieurs fois. Le milieu réactionnel après 1h d'agitation est dilué par de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène ou par de l'éther. Les traitements habituels (séchage de la solution sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation du solvant sous pression réduite) fournissent 8,8g de produit brut dont les constituants sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 1-1). On isole ainsi :

1a N-(méthoxy-1 pentène-4)o-nitrobenzamide VI ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) purifiée par chromatographie sur silice (éluant pentane-éther 3-7) 4,4g (Rdt 52%) ; F. 59-60°C (éther).

IR(CHCl₃): 3250, 3060, 2910, 1645, 1530, 1340, 1210, 1070, 905 cm⁻¹

UV[CH₃OH, λ nm (E)] : 213 (11400) ; 251 (5600).

SM(m/z): 263, 1037 (M⁺·-H, C₁₃H₁₅N₂O₄, 0,7%); 233 (M⁺·-OCH₃, 21,5%); 209 (100%) ; 150.

RMN¹H(200 MHz, CDCl₃) : 8,00 (dd, 1H, J_o=8 et J_m=2) et 7,43 (dd, 1H, J_o=8 et J_m=2): C₃, -H et C₆, -H ; 7,63 (ddd, 1H, J=8 et J=2) et 7,53 (ddd, 1H, J=8 et J=2): C₄, -H et C₅, -H ; 6,58 (d élargi, 1H, J=10, NH) ; 5,83 (tdd, 1H, J_{4,5a} trans=17; J_{4,5b}-cis=10 et J_{3,4}=7, C₄-H) ; 5,23 (td, 1H, J_{1,NH}=10 et J_{1,2}=7, C₁-H) ; 5,06 (dd, 1H, J_{4,5a}=17 et J_{5a,5b}=2, C₅-H_a, trans) ; 5,00 (dd, 1H, J_{4,5b}=10 et J_{5a,5b}=2, C₅-H_b cis) ; 3,43 (s, 3H, OCH₃), 2,17 (m, 2H) et 1,73 (m, 2H) ; C₂-H et C₃-H.

RMN¹³C (CDCl₃) : 166,7 (CO) ; 146,4 et 132,8 (C₁, et C₂,) ; 137,4; 133,7; 130,6; 128,6 et 124,6 (C₄, C₃,, C₄,, C₅, et C₆,) ; 115,4 (C₅) ; 81,5 (C₁), 56,3 (OCH₃); 34,7 et 29,0 (C₂ et C₃).

- 1a N-(oxo-1 pentène-4) o-nitrobenzamide VI (R₁ + R₂ = O, R₃=R₄=R₅=H) (0,88g, 11%) : F. 110°C.

IR (CHCl₃, cm⁻¹) : 3250, 3050, 2970, 1730, 1690, 1610, 1530, 1350, 1265.

SM (m/z): 248 (M⁺·), 202, 150 (100%)

RMN¹H (200 MHz, CDCl₃) : 9,5 (s large, 1H, NH) ; 8,20 (dd, 1H, J=8 et J=2) et 7,43 (dd, 1H, J=8 et J=2) : C₃, -H et C₆, -H; 7,75 (ddd, 1H, J=8 et J=2) et 7,60 (ddd, 1H, J=8 et J=2): C₄, -H et C₅, -H ; 5,80 (tdd, 1H, J_{4,5a}=17, J_{4,5b}=10 et J_{3,4}=7, C₄-H); 5,07 (dd, 1H, J_{4,5a}=17 et J_{5a,5b}=2, C₅-H_a) ; 5,00 (dd, 1H, J_{4,5b}=10 et J_{5a,5b}=2 C₅-H_b), 2,70 (t, 2H, J=7, C₂-H), 2,33 (dt, 2H, J=7, C₃-H).

RMN¹³C : 172,9 (CO); 167,6 (CO); 145,6 et 132,5 (C₁, et C₂,); 136,2; 134,3; 130,7; 127,9 et 124,5 (C₄, C₃,, C₄,, C₅, et C₆,) ; 116,1 (C₅) ; 36,5 et 28,1 (C₂ et C₃).

Ce composé (90 mg, 0,36 mmole) en solution dans le méthanol (4ml) est réduit par addition de borohydrure de sodium (67mg, 1,77 mmole) à température ambiante, en présence d'acide chlorhydrique. Après 2h d'agitation le milieu réactionnel fournit après traitements habituels et extraction par du chlorure de méthylène un produit brut (88 mg) qui est chromatographié sur silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 9-7). On obtient le composé VI ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) précédemment décrit (55mg) qui peut être recyclé.

b) Préparation de l'époxyde V ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$)

A une solution de N-(méthoxy-1 pentène-4) orthonitrobenzamide VI ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) (2,64g, 10 mmoles) dans le dichloro-1,2 éthane (13 ml), on ajoute sous agitation à température ambiante de l'acide métachloroperbenzoïque 13,3g, 19,1 mmoles) et du carbonate de sodium (1,1g, 10,4 mmoles). Après 30h, le milieu réactionnel est extrait par du chlorure de méthylène et les phases organiques sont lavées par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. On obtient, après traitements habituels les N-(méthoxy-1 époxy-4,5 pentane) o-nitrobenzamides V ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) et V ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$) : 2,8g, Rdt 100%.

IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) : 3275,2930,1650,1530,1350.

SM (m/z) : 249 (M^+-31), 209,150 (pic de base).

RMN¹H (400 MHz, $CDCl_3$) : 8,05-7,51 (4H aromatiques) ; 6,59 et 6,33 (2d larges, 1H, $J \sim 8$,NH), 5,33 (m,1H, C_1 -H) 3,50 et 3,49 (2s,3H, OCH_3); 2,96 (m,1H); 2,77 (m,1H); 2,52 (m,1H) et 1,85 (m) : C_4 -H, C_5 -H, C_2 -H et C_3 -H).

RMN¹³C : 166,8 (C=O); 146,1 et 132,5 (C₁, et C₂,) ; 133,5; 130,4; 128,5 et 124,2 (C₃,, C₄,, C₅, et C₆,); 81,1 et 80,9 (C₁) 55,8 (OCH₃), 51,7 (C₄), 47,0 (C₅), 31,2 et 31,1, 27,5 et 27,2 (C₂ et C₃).

c) Ouverture intramoléculaire des époxydes

V (R₁=OCH₃ ou H ; R₂=H ou OCH₃, R₃=R₄=R₅=H) =
Préparation des (+) N-o-nitrobenzoyl méthoxy-2
hydroxyméthyl-5 pyrrolidines IV (R=R₂=R₃=R₄=R₅=H,
R₁=OCH₃) et IV (R=R₁=R₃=R₄=R₅=H, R₂=OCH₃)

A une solution de N-(méthoxy-1 époxy-4,5 pentane)
o-nitrobenzamide V (R₁=OCH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H) et (R₁=H, R₂=OCH₃,
R₃=R₄=R₅=H) (2,7g, 9,6 mmoles) dans du benzène anhydre (10ml)
maintenue sous argon à température ordinaire, on ajoute
sous agitation l'hydrure de sodium à 50% dans l'huile (0,47g,
9,6 mmoles). Après 2h 30, on ajoute de l'eau saturée de
chlorure de sodium au milieu réactionnel qui est ensuite
extrait par du chlorure de méthylène. Après traitements
habituels, les constituants du produit brut (2,8g) sont séparés
par chromatographie sur colonne de silice (éluant chlorure de
méthylène-méthanol 97-3). On isole ainsi

- Ia (+) N-o-nitrobenzoyl méthoxy-2 hydroxyméthyl-5 pyrrolidine

IV (R=R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₁=OCH₃) : 0,65g (24%). F. 100-102°

IR (CHCl₃, cm⁻¹) = 3500, 2950, 1640.

UV (CH₃OH, λ nm ()) : 219 (10300), 257 (6800).

SM (m/z) : 249 (M⁺ - 31), 150 (pic de base).

RMN ¹H (400 MHz C₆D₆) : 7,82 (d, 1H, J=8) et 7,29 (d, 1H, J=8) :

C₃, -H et C₆, -H ; 7,09 (dd, 1H, J ~ 8) et 6,92 (dd, 1H, J ~ 8) :

C₄, -H et C₅, -H ; 4,55 (m, 1H, C₅-H) ; 4,22 (1H, C₂H), 4,24

(d large, 1H, C₆H_a) ; 4,05 (dd, 1H, J_{a,b} = 11,5 et J_{5,6b} = 6,5, C₆-H_b) ;

2,64 (s, 3H, OCH₃) ; 1,87 (m, 1H, C₄-H_a) ; 1,80 (m, 1H, C₄-H_b) ;

1,62 (dd, 1H, J_{3a,3b} = 13 et J_{3a,4a} = 7, C₃-H_a) ; 1,44 (m, 1H, C₃-H_b).

RMN¹³C (CDCl₃): 134,0 ; 130,3 ; 129,1 et 124,5 (C₃,, C₄,, C₅, et C₆,); 91,7 (C₂) ; 65,4 (C₆) ; 61,4 (C₅) ; 54,4 (OCH₃); 29,8 et 24,9 (C₃ et C₄).

- Ia (±) N-o-nitrobenzoyl méthoxy-2 hydroxyméthyl-5 pyrrolidine IV (R=R₁=R₃=R₄=R₅=H, R₂=OCH₃) purifiée par chromatographie sur silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 9-1): 1,23g (46%)
IR (CHCl₃, cm⁻¹), 3500, 2930, 1640.
UV (CH₃OH, λ_{nm}): 208, 255.

SM (m/z) : 249 (M⁺-31), 150 (pic de base).

RMN¹H (400 MHz, C₆D₆): 7,87 (d, 1H, J=8) et 7,42 (d, 1H, J=8): C₃, -H et C₆, -H ; 7,09 (dd, 1H, J~8) et 6,89 (dd, 1H, J~8): C₄, -H et C₅, -H ; 4,64 (m, 1H, C₅-H); 4,12 (1H, C₂-H); 4,14 (1H, C₆H_a); 4,07 (dd, 1H, J_{a,b}=11 et J_{5,6b}=4,5, C₆-H_b) ; 3,62 (OH) ; 2,46 (s, 3H, OCH₃), 2,11 (m, 1H, C₄-H_a); 1,73 (m, 2H, C₄-H_b et C₃H_a) ; 1,50 (dd, 1H, J_{ab}=11,5 et J_{3b,4a}=7, C₃H_b).
RMN¹³C : 168,7 (C=O) ; 146,5 et 133,1 (C₁, et C₂,) ; 133,7 ; 129,9 ; 129,4 et 124,1 (C₃,, C₄, C₅, et C₆,) ; 91,0 (C₂), 64,8 (C₆), 61,0 (C₅); 54,1 (OCH₃) ; 29,4 et 25,8 (C₃ et C₄).

ii) Préparation des composés III (R₁=OCH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H) et III (R₁=R₃=R₄=R₅=H, R₂=OCH₃): (±) N-o-nitrobenzoyl méthoxy-2 carboxaldéhyde-5 pyrrolidines

a) Composé III (R₁=OCH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H) :

A une solution de composé (±)IV (R=R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₁=OCH₃) (0,45g, 1,6 mmoles) dans le DMSO anhydre (1,8 ml), on ajoute sous agitation à température ordinaire la triéthylamine (1,6 ml) et une solution de complexe SO₃-pyridine (0,81g) dans le DMSO (5ml). Après réaction complète on ajoute de l'eau distillée avant d'extraire le milieu réactionnel par de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont lavées

par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10% puis par de l'eau et donnent, après traitements habituels 0,44g de produit brut qui est purifié par passage sur colonne de silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 1-1). On obtient ainsi 0,357g (80%) d'aldéhyde III ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$).
 IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) : 2950, 1725, 1650.
 UV (CH_3OH , λ_{nm}) : 215, 260.
 SM (m/z) : 249, 150 (pic de base).
 RMN¹H (400 MHz, $CDCl_3$) : 9,67 et 9,30 (2d, 1H, $J \sim 2,4$ C₆-H) ; 8,19 (d, 1H, $J=8$, C₃-H ou C₆-H) ; 7,74 (dd, 1H, C₄-H ou C₅-H) ; 7,61 (dd+d, 2H aromatiques) ; 4,54 (m, 1H, C₅-H) ; 4,50 (d, 1H, $J \sim 4$, C₂-H) ; 2,89 (s, 3H, OCH_3) ; 2,25, 2,05 et 1,87 C₃-H et C₄-H.

b) Préparation du composé (\pm)III ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$) : (\pm) N-o-nitrobenzoyl méthoxy-2 carboxal-déhyde-5 pyrrolidine

Le composé (\pm)IV ($R=R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$) (0,429g, 1,53 mmoles) est oxydé dans les conditions décrites au paragraphe précédent. On obtient ainsi l'aldéhyde (\pm)III ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$) (0,409g, 96%) :
 IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) : 2920, 1720, 1640, 1520.
 UV (CH_3OH λ_{nm} (ϵ)) : 215 (10000), 256 (6300).
 SM (m/z) : 249, 150 (pic de base).
 RMN¹H (60 MHz, $CDCl_3$) : 9,80 (d, 1H, $J \sim 1,5$, C₆-H) ; 8,18 (d, 1H, $J \sim 8$, C₃-H ou C₆-H) ; 7,64 (3H aromatiques) ; 4,79 (d large, $J=7,5$ C₅-H) ; 4,53 (d, 1H, $J=4$, C₂-H) ; 2,84 (s, 3H, OCH_3).

- iii) a) Préparation du composé (\pm)I ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_6 + R_7 = \Delta$) :
-

Une solution du composé (\pm)III ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) 176 mg, 0,63 mmole) dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol 85-15 (6,5ml) est agitée à température ordinaire en présence d'un excès de nickel de Raney pendant 1/2 heure. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite. Après rinçage par un mélange acétate d'éthyle-méthanol 85-15, le solvant est évaporé sous pression réduite et le produit brut obtenu est purifié par chromatographie sur couche épaisse de silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 3-7), on obtient ainsi 90 mg (62%) du composé de l'exemple. IR ($CHCl_3$, cm^{-1}): 2950, 1625, 1580 (ép.) UV (CH_3OH , λ nm): 218, 247 ép., 318

SM (m/z): 230 (M^+) 200 (pic de base) 172, 171, 76.

RMN¹H (400 MHz, $CDCl_3$): 8,04 (d, 1H, $J \sim 8$, C_6-H ou C_9-H) ; 7,89 (d, 1H, $J \sim 4$, $C_{11}-H$); 7,55 (dd, 1H, $J \sim 8$, C_7-H ou C_8-H) ; 7,35 (2H aromatiques); 5,64 (d, 1H, $J \sim 4,7$, C_3-H); 3,77 (m, $C_{11a}-H$) ; 3,37 (s, OCH_3); 2,48; 2,34; 2,12; 1,84 (C_1-H et C_2-H).

- b) Préparation du composé (\pm)I ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$, $R_6 + R_7 = \Delta$) :
-

L'aldéhyde (\pm)III ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$) (0,28g, 1,0 mmole) est traité selon le mode opératoire précédent pour donner le composé (\pm)I ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$, $R_6 + R_7 = \Delta$) (0,167g, 73%) F. inst. 155°C.

IR ($CHCl_3$, cm^{-1}) : 2950, 1620, 1575 ép.

UV (CH_3OH , λ nm): 218, 248 ép. 318.

SM (m/z) : 230 (M^+) 200 (pic de base), 172, 171, 76.

RMN¹H (400 MHz, CDCl₃): 7,95 (d, 1H, J~8, C₆-H ou C₉-H); 7,72 (d, 1H, J=4,3 C₁₁-H); 7,50 (dd, 1H, J~8, C₇-H ou C₈-H); 7,29 (2H aromatiques); 5,49 (d, 1H, J=4,4 C₃-H); 3,87 (m, 1H, C_{11a}-H); 3,50 (s, OCH₃).

Exemples 3 et 4 :

Préparation des composés (11_aS)I (R₁=OCH₃, R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₆ + R₇ = Δ) et (11_aS)I (R₁=R₃=R₄=R₅=H, R₂=OCH₃, R₆ + R₇ = Δ).

i) Préparation des composés (5S)IV (R=R₂=R₃=R₄=R₅=H, R₁=OCH₃ et (5S)IV (R=R₁=R₃=R₄=R₅=H, R₂=OCH₃) selon la variante de procédé B.

a) Préparation du composé (5S)IV (R=CH(CH₃)OC₂H₅, R₁ + R₂ = O, R₃=R₄=R₅=H, N-o-nitrobenzoyl(éthoxy éthoxyméthyl)-5S pyrrolidinone-2

A une suspension d'hydruure de sodium à 50% dans l'huile (0,88g, 18 mmoles) et d'iodure de potassium (3,32g, 20 mmoles) dans le diméthylformamide anhydre (25 ml), on ajoute goutte à goutte à 0°C une solution d'éthoxy éthoxy-méthyl-5S pyrrolidinone-2 (3,0g, 16 mmoles) dans le DMF anhydre (5ml). Le mélange est agité pendant une heure à température ordinaire sous atmosphère inerte. Une solution de chlorure d'o-nitrobenzoyle (3,34g, 18 mmoles) est ensuite ajoutée goutte à goutte. Après 1h1/2 d'agitation à la même température, une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, puis de l'eau (100ml) sont ajoutées au milieu réactionnel. La phase aqueuse est extraite par de l'acétate d'éthyle (3 x 250 ml). Les phases organiques, lavées par de l'eau, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, donnent après traitements habituels un produit brut (5,0g).

Après chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 1-1), on obtient la N-o-nitrobenzoyl(éthoxy-éthoxyméthyl)-5S pyrrolidinone-2 (4,0g, 75%):

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2850, 1730, 1685.

UV (CH_3OH , λ_{nm}): 210, 261.

SM (m/z): 290 ($M^+ - 46(\text{NO}_2)$), 205, 150 (pic de base), 73.

RMN¹H (60 MHz, CDCl_3): 8,0 (dd, 1H, $J \sim 10$ et $J=3$, 1H aromatique); 7,6-6,9 (3H aromatiques); 4,7 (q, 2H, $J=7$, OCH_2 et m, 1H, $\text{CH}-\text{CH}_3$); 1,60 (t, 3H, $J=7$ et d, 3H, $J=10$, 2CH_3).

b) N-o-nitrobenzoyl hydroxy-2 (éthoxy éthoxyméthyl)-5S pyrrolidines (5S) IV ($R=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$, $R_1=\text{OH}$, $R_2=R_3=R_4=R_5=\text{H}$) et (5S) IV ($R=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$, $R_1=R_3=R_4=R_5=\text{H}$, $R_2=\text{OH}$).

A une solution de N-o-nitrobenzoyl (éthoxy-éthoxyméthyl)-5S pyrrolidinone-2 (0,35g, 1,05 mmole) dans le toluène anhydre (10ml), on ajoute, à -70°C , une solution d'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL) dans le toluène (solution 1M, 2ml). Après 10 minutes d'agitation à -70°C , on ajoute lentement une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium au milieu réactionnel. Après filtration et traitements habituels, on obtient 0,4g de produit brut purifié par chromatographie sur silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 25-75) pour donner les N-o-nitrobenzoyl hydroxy-2 (éthoxy-éthoxyméthyl)-5S pyrrolidines (Rdt 70%):

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3380, 2900, 2750, 1620 cm^{-1} .

SM (m/z): 321 ($M^+ - 17$), 249, 226, 150 (pic de base).

RMN¹H (200 MHz, CDCl_3): 8,12 (d, 1H, $J=7$, aromatique); 7,58 (3H aromatiques); 4,80 (m, 1H, CHCH_3); 1,24 (6H, 2CH_3).

c) N-o-nitrobenzoyl méthoxy-2 hydroxyméthyl-5S
pyrrolidines (5S) IV ($R=R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_1=OCH_3$)
et (5S) IV ($R=R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$):

A une solution de N-o-nitrobenzoyl hydroxy-2
(éthoxy éthoxyméthyl)-5S pyrrolidines [IV ($R=CH(CH_3)OC_2H_5$,
 $R_1=OH$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) et IV ($R=CH(CH_3)OC_2H_5$, $R_1=R_3=R_4=R_5=H$,
 $R_2=OH$)] (1,2g, 3,55 mmoles) dans le tétrahydrofurane (40 ml)
maintenue à 0°C, on ajoute de l'acide p-toluène sulfonique
monohydraté (0,6g) et du méthanol (2ml). Après 10 minutes
d'agitation à 0°C, on ajoute de l'acétate d'éthyle (500
ml) et on lave la solution obtenue par une solution aqueuse
de carbonate de sodium à 10% (2 fois) puis par de l'eau.
Les traitements habituels fournissent 0,87g (87%) d'un mélange
dont les constituants sont séparés par chromatographie sur
colonne de silice (éluant $CH_2Cl_2-CH_3OH$ 99-1, puis 97-3).

- composé (5S) IV ($R=R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_1=OCH_3$)
(0,725g, 73%) $[\alpha]_D^{20} = -230^\circ$ ($c = 2,15$, $CHCl_3$).
UV [CH_3OH , λ_{nm} (ϵ)]: 211 (20000), 256 (7000).
DC [CH_3OH , λ_{nm} ($\Delta \epsilon$)]: 225 (-2,3), 253 (+4,5), 282 (-5,2),
305 (-0,2), 335 (-5,6)
IR, SM, RMN: identiques à ceux du composé (\pm) IV ($R=R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_1=OCH_3$).

- composé (5S) IV ($R=R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$)
(98 mg, 10%) F. 92°C
 $[\alpha]_D^{20} = +82^\circ$ ($c = 1,15$, $CHCl_3$).
UV [CH_3OH , λ_{nm} (ϵ)]: 207 (20000); 295 (7100).
DC [CH_3OH , λ_{nm} ($\Delta \epsilon$)]: 225 (+4,3), 252 (-5,9), 282 (+4,4),
305 (-0,9), 335 (+4,4).
IR, SM, RMN identiques à ceux du composé (\pm) IV ($R=R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$).

II) Préparation des N-o-nitrobenzoyl méthoxy-2 carboxaldéhyde-5S pyrrolidines

a) Préparation de l'aldéhyde (5S)III ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$)

Le composé (5S)IV ($R=R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_1=OCH_3$) est oxydé par le diméthylsulfoxyde en présence de complexe SO_3 -pyridine comme décrit pour les exemples 1 et 2 (paragraphe ii), on obtient l'aldéhyde (5S)III ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) avec un rendement de 82%.

F. 126°C

$[\alpha]_D = -232,4^\circ$ ($c=1,25$, $CHCl_3$)

UV $[CH_3OH, \lambda_{nm}, (\epsilon)]: 207 (16700), 257 (5900)$

DC $[CH_3OH, \lambda_{nm} (\Delta \epsilon)]: 208 (-5,0); 230 (-1,3); 258 (+0,8); 285 (-1,8); 305 (0); 335 (-1,9).$

IR, SM, RMN identiques à ceux du composé (\pm)III ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$).

b) Préparation de l'aldéhyde (5S)III ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$)

Le composé (5S)IV ($R=R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$) est oxydé selon le même mode opératoire pour donner l'aldéhyde (5S)III ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$) avec un rendement de 95%.

F. 139°C

$[\alpha]_D = +63,4^\circ$ ($c=1,3$, $CHCl_3$)

UV $[CH_3OH, \lambda_{nm}, (\epsilon)]: 208 (15500); 255 (5600)$

DC $[CH_3OH, \lambda_{nm} (\Delta \epsilon)]: 210 (-8,8); 230 (+1,8); 255 (+2,0); 285 (+2,2); 305 (0); 338 (+2,2)$

IR, SM, RMN identiques à ceux du composé (\pm)III ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$).

iii) Préparation des composés (11aS)I ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_6 + R_7 = \Delta$) et (11aS)I ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$, $R_6 + R_7 = \Delta$)

a) Préparation du composé (11aS)I ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_6 + R_7 = \Delta$):

Selon le mode opératoire décrit pour les exemples 1 et 2 (paragraphe iii), l'aldéhyde (5S)III ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) conduit au composé (11aS)I ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$) (65%):

DC (CH_3OH , λ nm): 211 (+), 236 (-), 257 (+), 309 (-).

IR, UV, SM, RMN identiques à ceux du composé (\pm)I ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_6 + R_7 = \Delta$).

b) Préparation du composé (11aS)I ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$, $R_6 + R_7 = \Delta$):

L'aldéhyde (5S)III ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$) est traité comme décrit précédemment pour donner le composé (11aS)I ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$, $R_6 + R_7 = \Delta$) (75%).

UV [CH_3OH , λ nm (ξ)]: 217 (16700), 312 (1640)

DC [CH_3OH], λ nm ($\Delta \xi$): 206 (+11,5); 231 (-4,7); 255 (+13,2); 295 (-0,6); 329 (+1,1).

IR, SM, RMN identiques à ceux du composé (\pm)I ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$, $R_6 + R_7 = \Delta$).

Exemple 5

Préparation du composé (11aS)I ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=R_6=H$, $R_7=SO_3Na$):

A une solution du composé (11a5)I ($R_1=OCH_3$, $R_2=R_3=R_4=R_5=H$, $R_6 + R_7 = \Delta$) (115 mg, 0,5 mmole) dans le chlorure de méthylène (8ml), on ajoute une solution de bisulfite de sodium ($NaHSO_3$, 47 mg, 0,45 mmole) dans l'eau distillée (8ml). Le milieu réactionnel est agité à température ordinaire pendant 1/2 heure. Après séparation des deux phases, la phase organique est lavée par de l'eau distillée et les phases aqueuses réunies sont lavées par du chlorure de méthylène. L'évaporation de l'eau de la phase aqueuse sous pression réduite fournit le composé de l'exemple : 135 mg (90%).

IR (nujol, cm^{-1}): 3500, 1620.

UV (H_2O , λ nm)=218,309

DC (H_2O , λ nm): 265(+), 324(-)

SM (m/z): 230, 200 (pic de base), 172, 171, 162, 132, 76, 68.

RMN¹H (400 MHz, D_2O , $\delta=0$ ppm: TMS externe): 7,63 (d, 1H, J=8) et 7,10 (d, 1H, J=8): C_6-H et C_9-H ; 7,50 (dd, 1H, J=8) et 7,16 (dd, 1H, J=8): C_7-H et C_8-H ; 5,80 (d, 1H, J=4,5, C_3-H);

4,36 (d, 1H, J=10,6, $C_{11a}-H$); 4,10 (m, 1H, $C_{11a}-H$); 3,46 (s, 3H, OCH_3); 2,44 (m, 1H); 2,24 (m, 1H); 2,09 (m, 1H) et 1,97 (m, 1H): C_1-H et C_2-H .

Exemple 6

Préparation du composé (11a5)I ($R_1=R_3=R_4=R_5=R_6=H$, $R_2=OCH_3$, $R_7=SO_3Na$)

Le composé I ($R_1=R_3=R_4=R_5=H$, $R_2=OCH_3$, $R_6 + R_7 = \Delta$) est traité par le bisulfite de sodium selon le mode opératoire décrit pour l'exemple 5 (Rdt. 92%)

$[\alpha]_D = +56^\circ$ ($\bar{C}=0,92$, H_2O)

IR (nujol, cm^{-1}): 3500, 1625, 1400

UV (H_2O , λ nm (ϵ)): 217 (19800), 304 (1700)

DC [H_2O , λ nm ($\Delta \epsilon$)]: 213(+2,9); 230(-0,7); 252(+2,5); 301(-0,5)

SM (m/z): 230, 215, 200 (pic de base), 172, 171, 132, 103, 76, 68
 RMN¹H (400 MHz, D₂O, δ =0ppm TMS externe): 7,74 (d, 1H, J=8) et
 7,25 (d, 1H, J~8): C₆-H et C₉-H ; 7,63 (dd, 1H, J=8) et 7,35 (dd, 1H,
 J=8): C₇-H et C₈-H ; 5,52 (d, 1H, J~4, C₃-H); 4,42 (d, 1H, J=10,5,
 C₁₁-H); 4,23 (dd, 1H, C_{11a}-H) ; 2,50; 2,43; 2,26 et 2,14 (C₁-H et
 C₂-H).

Exemples 7 et 8

Préparation des néothramycines

(11a5)I (R₁=R₄=OH, R₂=R₅=H, R₃=OCH₃, R₆ + R₇ = Δ) et

(11a5)I (R₁=R₅=H, R₂=R₄=OH, R₃=OCH₃, R₆ + R₇ = Δ)

i) Préparation des composés (55)IV (R=R₂=R₅=H, R₁=OH, R₃=OCH₃,
 R₄=OBz) et (55)IV (R=R₁=R₅=H, R₂=OH, R₃=OCH₃, R₄=OBz)

a) Préparation du composé (55)IV (R=CH(CH₃)OC₂H₅,
 R₁ + R₂ = O, R₃=OCH₃, R₄=OBz, R₅=H)
 N-(O-benzyl nitro-6 vanilloyl) (éthoxy éthoxy-
 méthyl)-55 pyrrolidinone-2

La O-benzyl nitro-6 vanilline obtenue par benzylation
 de la nitro-6 vanilline au moyen du chlorure de benzyle
 (F. 136°C, Rdt 85%), (2,0g, 6,97 mmoles) en solution dans
 l'acétone (200 ml) est oxydée par addition goutte à goutte
 à 60°C d'une solution de permanganate de potassium (1,6g,
 10 mmoles) dans l'eau (100 ml). Après 4h d'agitation,
 le milieu réactionnel est filtré, acidifié par addition d'une
 solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10% puis extrait
 par du chlorure de méthylène. Les traitements habituels
 fournissent l'acide O-benzyl nitro-6 vanillique (1,88g, 89%)
 F. 185°

IR (CHCl₃): 3500, 2600, 1700 cm⁻¹

RMN¹H (60 MHz, CD₃COCD₃): 10,30 (1H, CO₂H); 7,60 (s, 1H)
 et 7,30 (s, 1H) C₂-H et C₅-H ; 7,40 (5H aromatiques); 5,20
 (s, 2H, OCH₂); 4,00 (s, 3H, OCH₃).

Une solution de chlorure d'acide O-benzyl nitro-6 vanillique (2,65g, 8,25 mmoles) dans le THF (20 ml) est ajoutée goutte à goutte à température ordinaire à un mélange d'hydruure de sodium (à 50% dans l'huile, 0,40g, 8,3 mmoles), d'iodure de potassium (1,4g) 8,43 mmoles) et de N-o-nitrobenzoyl (éthoxy éthoxyméthyl)-5S pyrrolidinone-2 (1,3g, 7 mmoles) dans le THF (20 ml) agité au préalable pendant 1h1/2. Le milieu réactionnel, après 20 minutes d'agitation, est dilué par addition d'une solution aqueuse saturée de NH_4Cl puis par de l'eau, avant d'être extrait par de l'acétate d'éthyle. On obtient, après traitements habituels, 3,6g de produit brut qui est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant hexane-acétate d'éthyle 1-1). On obtient ainsi le composé (5S)IV ($\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{O}$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$, $\text{R}_4=\text{OBz}$, $\text{R}_5=\text{H}$) (2,1g, 61%).

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2950, 2800, 1750, 1680

UV (CH_3OH , λ_{nm}): 212, 244, 327, 344

SM (m/z): 424 ($\text{M}^+ - 46$, NO_2), 286 (pic de base), 91

RMN¹H (400 MHz, CDCl_3): 7,82 (s, 1H) et 6,76-6,70 (2s, 1H): C_2 , -H et C_5 , -H); 7,30 (s, 1H, C_6H_5); 5,22 (s, 2H, OCH_2); 4,82 (q, 1H, J=7, CHCH_3) et 4,75 (m, 1H); 3,96 (s, 3H, OCH_3); 1,37 (2d, 3H, CHCH_3); 1,25 (2t, 3H, CH_3).

b) Préparation des composés (5S)IV ($\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_1=\text{OH}$, $\text{R}_2=\text{R}_5=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$, $\text{R}_4=\text{OBz}$) et (5S)IV ($\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_1=\text{R}_5=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{OH}$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$, $\text{R}_4=\text{OBz}$)

Le composé (5S)IV ($\text{R}=\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OC}_2\text{H}_5$, $\text{R}_1 + \text{R}_2 = \text{O}$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$, $\text{R}_4=\text{OBz}$, $\text{R}_5=\text{H}$) est réduit par un excès de DIBAH comme décrit pour les exemples 3 et 4 (paragraphe i,b) avec un rendement global de 80%:

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3400, 2950, 1620

UV (CH_3OH , λ_{nm}): 203, 244, 335

SM (m/z): 457 ($M^+ - 17$); 286 (pic de base)

RMN¹H (60 MHz, CDCl_3): 7,9 (s, 1H); 7,1 et 7,0 (2s, 1H): C_2 , -H et C_5 , -H ; 7,6 (5H, C_6H_5); 5,4 (s, 2H, OCH_2); 4,0 (s, 3H, OCH_3); 1,3 (m, 6H, CH_3).

c) N-(O-benzyl nitro-6 vanilloyl) hydroxy-2 hydroxy-méthyl-5S pyrrolidines (5S)IV ($R=R_2=R_5=\text{H}$, $R_1=\text{OH}$, $R_3=\text{OCH}_3$, $R_4=\text{OBz}$ et (5S)IV ($R=R_1=R_5=\text{H}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{OCH}_3$, $R_4=\text{OBz}$):

A une solution de N-(O-benzyl nitro-6 vanilloyl) hydroxy-2 (éthoxy éthoxyméthyl-5S pyrrolidines (1,69g, 3,56 mmoles) dans un mélange THF- H_2O 1-1 (50ml) maintenue à 0°, on ajoute l'acide p-toluène sulfonique monohydraté (1,0g). Après réaction suivie par CCM (chromatographie sur couche mince), on dilue le milieu réactionnel par de l'acétate d'éthyle et on lave par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%. Les traitements habituels fournissent les N-(O-benzyl nitro-6 vanilloyl) hydroxy-2 hydroxyméthyl-5S pyrrolidines (5S)IV ($R=R_2=R_5=\text{H}$, $R_1=\text{OH}$, $R_3=\text{OCH}_3$, $R_4=\text{OBz}$) et (5S)IV ($R=R_1=R_5=\text{H}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{OCH}_3$, $R_4=\text{OBz}$) (1,10g, 77%):

IR (CHCl_3 film): 3350, 2950, 1650

UV (CH_3OH , λ_{nm}): 204 (20200); 244 (12800) ; 323 (4000) ; 335 (4000)

SM (m/z) : 385 ($M^+ - 17$), 384, 286 (pic de base) 91

RMN¹H (60 MHz, CDCl_3): 7,9 (s, 1H) et 7,2 (s, 1H) C_2 , -H et C_5 , -H; 7,6 (5H, C_6H_5) ; 5,3 (s, 2H, OCH_2); 5,0 (m, 1H); 4,0 (s, 3H, OCH_3).

ii) Préparation des aldéhydes (5S)III ($R_1=\text{OH}$, $R_2=R_5=\text{H}$, $R_3=\text{OCH}_3$, $R_4=\text{OBz}$) et (5S)III ($R_1=R_5=\text{H}$, $R_2=\text{OH}$, $R_3=\text{OCH}_3$, $R_4=\text{OBz}$).

Les N-(O-benzyl nitro-6 vanilloyl) hydroxy-2 hydroxyméthyl-5S pyrrolidines en solution dans le DMSO anhydre sont oxydées, en présence d'un excès de complexe SO_3 -pyridine comme décrit pour les exemples 1 et 2 (paragraphe ii). On obtient ainsi les N-(O-benzyl nitro-6 vanilloyl) hydroxy-2 carboxyaldéhyde-5S pyrrolidines avec un rendement de 63% :

IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3380, 2950, 2750, 2650, 1725, 1630

UV (CH_3OH , λ nm): 203, 245, 300, 338

RMN¹H : 8,74; 8,61; 8,22 (C_6H); 7,73 et 7,71 (2s, C_2 -H et C_5 -H); 7,40 (C_6H_5); 5,19 et 5,17 (2s, OCH_2); 3,95 et 3,92 (2s, OCH_3); 2,27 et 1,86 (C_3 -H et C_4 -H).

iii) Préparation des néothramycines

(11aS)I ($\text{R}_1=\text{R}_4=\text{OH}$, $\text{R}_2=\text{R}_5=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$, $\text{R}_6 + \text{R}_7 = \Delta$) et
 (11aS)I ($\text{R}_1=\text{R}_5=\text{H}$, $\text{R}_2=\text{R}_4=\text{OH}$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$, $\text{R}_6 + \text{R}_7 = \Delta$):

A une solution des N-(O-benzyl nitro-6 vanilloyl) hydroxy-2 carboxyaldéhyde-5S pyrrolidines (200 mg, 0,5 mmole) dans un mélange acétate d'éthyle-méthanol 8-2 (6ml), on ajoute un excès de nickel de Raney et on maintient l'agitation pendant 1h. Après filtration sur célite, le catalyseur est rincé par un mélange acétate d'éthyle-méthanol 8-2 et le solvant est évaporé sous pression réduite. Les néothramycines obtenues (78 mg, 60%) sont isolées par chromatographie sur couche épaisse de silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol 94-6).

Exemple 9

Préparation du composé (11aS)I ($\text{R}_1=\text{OCH}_3$, $\text{R}_2=\text{R}_5=\text{H}$, $\text{R}_3=\text{OCH}_3$, $\text{R}_4=\text{OH}$, $\text{R}_6 + \text{R}_7 = \Delta$) C₃-O-méthylnéothramycine

i) A une solution de N-(O-benzyl nitro-6 vanilloyl) hydroxy-2 (éthoxy éthoxyméthyl)-5S pyrrolidines (1,55g, 33 mmoles) dans le méthanol (30 ml), on ajoute l'acide p-toluène sulfonique monohydraté (0,75g). Après 10 minutes d'agitation à température ordinaire, le milieu réactionnel est dilué par de l'acétate d'éthyle et lavé 2 fois par une solution aqueuse de carbonate de sodium à 10%, puis par de l'eau. On obtient ainsi 1,3g de produit brut dont les constituants sont séparés par chromatographie sur colonne de silice (éluant CH_2Cl_2 - CH_3OH 97-3). On isole ainsi le composé (5S)IV ($R=R_2=R_5=\text{H}$, $R_1=R_3=\text{OCH}_3$, $R_4=\text{OBz}$) (0,81g, 60%)
 $[\alpha]_D^{25} = -164^\circ$ ($C=0,26$, CH_2Cl_2)
 IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 3400, 2900, 2750, 1650
 UV (CH_3OH , λ_{nm}): 204, 247
 DC [CH_3OH , λ_{nm} (4E)]: 252(-1,6); 296(+0,3); 360(-1,9); 454(-0,3)
 SM (m/z): 385($\text{M}^+ - 31$); 286 (pic de base), 91
 RMN¹H (60 MHz, CDCl_3): 7,90 (1H aromatique); 7,56 (C_6H_5); 7,07 (1H aromatique); 5,27 (OCH_2); 4,01 (OCH_3); 2,95 (C_2 - OCH_3).

ii) Le composé (5S)IV ($R=R_2=R_5=\text{H}$, $R_1=R_3=\text{OCH}_3$, $R_4=\text{OBz}$) (0,60g, 1,44 mmole) est oxydé par le DMSO (4ml) en présence de triéthylamine (3ml) et de complexe SO_3 -pyridine (1,6g) comme décrit pour les exemples 1 et 2 (Rdt. 83%).
 IR (CHCl_3 , cm^{-1}): 2950, 2730, 1730, 1640
 UV (CH_3OH , λ_{nm}): 204, 245, 300, 338
 RMN¹H (60 MHz, CDCl_3): 9,9 et 9,6 (2d, $J \sim 2$, C_6 -H), 7,8 (s, 1H aromatique); 7,4 (C_6H_5); 6,9 (1H aromatique); 5,2 (OCH_2); 4,0 (s, OCH_3); 2,9 (C_2 - OCH_3).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)